

SILVIO ANTONIO DOS SANTOS PEREIRA

**PERIODONTITE CRÔNICA, TRABALHO DE PARTO E
PARTO PRÉ-TERMO EM GESTANTES BRASILEIRAS**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO
CO-ORIENTADORA: Prof^ª. Dr^a. ANA KATHERINE S. GONÇALVES**

**Unicamp
2006**

SILVIO ANTONIO DOS SANTOS PEREIRA

**PERIODONTITE CRÔNICA, TRABALHO DE PARTO E
PARTO PRÉ-TERMO EM GESTANTES BRASILEIRAS**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas

ORIENTADOR: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO
CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. ANA KATHERINE S. GONÇALVES

**Unicamp
2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

P414p	<p>Pereira, Silvio Antonio dos Santos Periodontite crônica, trabalho de parto e parto pré-termo em gestantes brasileiras/ Silvio Antonio dos Santos Pereira . Campinas, SP: [s.n.], 2006.</p> <p>Orientadores: Paulo César Giraldo, Ana Katherine da Silveira Gonçalves Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Periodontite. 2. Doenças Periodontais. 3. Trabalho de parto prematuro. I. Giraldo, Paulo César. II. Gonçalves, Ana Katherine da Silveira. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.</p>
-------	---

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: SILVIO ANTONIO DOS SANTOS PEREIRA

Orientador: Prof. Dr. PAULO CÉSAR GIRALDO

Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. ANA KATHERINE S. GONÇALVES

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 05/05/2006

A Deus, nosso criador

*Agradeço o dom precioso da vida.
Não sei o que me reservas, pois só tive graças até hoje.
Em Ti confio e rogo que continues a me abençoar.*

*Aos meus queridos pais, Antonio e Maria de Lourdes,
que, com amor e sacrifícios, souberam transmitir-me
os mais sábios ensinamentos de vida.*

*À minha querida esposa Inês,
pelo amor, pela renúncia, pelo carinho e cumplicidade.
Quantos momentos importantes das nossas vidas postos de lado.
Quantas dificuldades, quantos obstáculos,
simplesmente para que pudéssemos concretizar um sonho.
Aprendemos nesse tempo o quão é importante
o exercício diário de amar um ao outro.
Inês, minha metade, à você, o meu eterno amor.*

*Ao meu primogênito Silvio Augusto, DNA do pai,
pelo amor e pela bondade,
seus olhos meigos e sua sensibilidade
mostram-nos como é importante amar o próximo.*

*Ao meu filho Lucas Bellini, DNA da mãe,
pelo amor e ternura,
seus olhos amendoados e sua sinceridade
ensinam-nos o quanto vale a pena acreditar num amanhã melhor.*

Ao Professor e Amigo Dr. Paulo César Giraldo,

*Obrigado, por acreditar e confiar em mim.
Espero não tê-lo decepcionado em nenhum momento.
Obrigado, pelo exemplo de dedicação à profissão e à família.
Obrigado, pelo incentivo ao crescimento interior e à realização profissional.
Desde o primeiro momento aprendi a admirá-lo,
pela sinceridade e objetividade expressada em atos e palavras.
Tê-lo como orientador me faz sentir privilegiado, porque durante
esses anos de convivência, vivenciando a pesquisa, nasceu a amizade.
Tê-lo como amigo me faz sentir feliz e responsável, porque
em um mundo tão difícil são poucos aqueles com que podemos contar.*

Agradecimentos

Aos meus familiares, especialmente meus pais emprestados Danilo Augusto Bellini e Alzira Horie Bellini, aos meus irmãos José Carlos dos Santos Pereira e Danilo Horie Bellini, à minha irmã Maria Dulce Caoro Horie, à minha cunhada Daniela Lago, aos sobrinhos Mariana e Fernando pelo apoio, pelos conselhos e pelas orientações.

Ao Professor Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação em Periodontia do Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic, Dr. Eduardo Saba-Chujfi, e sua esposa e Professora Maria Elizabete Carneiro de Saba, meus mentores da carreira acadêmica, pelas orientações, estímulo e compreensão nos momentos em que estive ausente das minhas atribuições. Meu eterno apreço e confiança.

À Professora Dra. Silvia Barros-Mazon, do Departamento de Patologia Clínica da Unicamp, à Professora Dra. Ana Katherine S. Gonçalves, do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFRGN, à enfermeira Renata Taize G. Pereira, à bióloga Elisabete Campos, ao técnico Alex Rodrigo Pinheiro, às estatísticas Gislaine A. Fonsechi Carvasan, Sirlei Siani Moraes e ao médico Cassio Cardoso-Filho do CAISM, pilares deste estudo, sem os quais a realização não seria possível.

À amiga Sueli Chaves, chefe da ASTEC, pelo carinho, amizade e incentivo para que eu pudesse alcançar meus objetivos.

Aos funcionários do SAME, da ASTEC e da Divisão de Ginecologia do CAISM: Cylene, Fernanda, Gilberto, Márcia, Márcia Mary, Maria do Rosário, Néder, Sueli Regina, Ricardo e William pela colaboração na realização deste trabalho.

À secretária da pós-graduação, Margarete Donadon, pela eficiência, orientações e exemplo de dedicação ao trabalho.

Às pacientes gestantes que permitiram que todas as informações e exames se transformassem nesta tese.

Aos amigos dos Cursos de Pós-Graduação em Periodontia do Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic, Professores Álvaro José Cicarelli, Fábio Alarcon Idalgo, Rubens Joji Tsujimura e Samuel Ferraz de Camargo Jr, pelos conselhos e estímulos à carreira acadêmica.

Aos amigos Ana Karina Saba, João Eudes dos Santos Vieira, Márcio Soares Costa, Marcos Yano, Patrícia Chaves, Professor Fábio Antonio Signorini Sartorato, Professor Luiz Antonio de Gennaro, Rubens de Moraes Salles, Silvia Nogueira Cordeiro, pelo apoio e sentimento de amizade.

Às minhas companheiras do Ambulatório de Infecções Genitais: Regina M. Ruschi Vicentini, Christiane Maria Moreira Gomes, Rose Luce G. Amaral e Adriana M. R. Sbroggio, pelo incentivo para a realização deste estudo.

Ao médico Dr. Francis de Assis Moraes Gomes e sua esposa Regina Stella, pelo apoio na concretização deste objetivo.

À família Giraldo: Dried, Helena e Andréia pelo apoio sempre constante.

E a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta tese.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xvii
Resumo	xix
Summary	xxiii
1. Introdução	25
2. Objetivos	45
2.1. Objetivo geral	45
2.2. Objetivos específicos	45
3. Publicações.....	47
3.1. Artigo 1	49
3.2. Artigo 2	73
4. Discussão.....	97
5. Conclusões	103
6. Referências Bibliográficas.....	105
7. Bibliografia de Normatizações	117
8. Anexos	119
8.1. Anexo 1 – Questionário.....	119
8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	123
8.3. Anexo 3 – Declaração	125

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGA	Cor Gengival Alterada
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DNA	<i>Desoxyribonucleic Acid</i>
DP	Doença Periodontal
DTG	Departamento de Tocoginecologia
ELISA	<i>Enzyme-Linked-Immunoabsorbent-Assay</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
g	Grama(s)
GroEI	GroEI
IC	Intervalo de Confiança
Ig	Imunoglobulina
IG	Idade Gestacional
IgG	Imunoglobulina G
IgG₂	Imunoglobulina G ₂
IL-1	Interleucina-1
IL-1α	Interleucina-1 Alfa
IL-1β	Interleucina-1 Beta
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
IL-10	Interleucina-10

Resumo

A prematuridade é responsável por altas taxas de morbimortalidade perinatal. Sabe-se que a infecção tem papel importante em relação à gestação com resultados adversos. Recentemente, atenção tem sido direcionada para a periodontite crônica (PC) como uma doença capaz de causar complicações na gravidez. O objetivo deste estudo foi investigar se existe associação entre PC e prematuridade e fatores associados em um grupo de gestantes brasileiras. Para investigar a presença de PC e trabalho de parto pré-termo (TPP) foram incluídas 124 gestantes em estudo de corte transversal, com idades entre 15 e 40 anos, sendo 68 com TPP e outras 56 em trabalho de parto a termo (TPT), atendidas nos serviços do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), entre dezembro de 2003 e maio de 2005. Foram investigados os dados sociodemográficos, obstétricos, perinatais, bioquímicos e realizado exame periodontal no primeiro dia de puerpério. O diagnóstico da PC foi estabelecido analisando-se a profundidade à sondagem, perda de inserção clínica, sangramento gengival, placa bacteriana e cor gengival alterada. Realizou-se também coleta de 5ml de sangue periférico por ocasião da internação das pacientes, para identificação e

quantificação de Proteína-C Reativa (PCR) e Proteínas de Choque Térmico (PCT) de 60kDa. A análise estatística usou os testes exato de Fisher ou χ^2 para as variáveis discretas, Mann-Whitney para as variáveis não-paramétricas e T Student para variáveis contínuas. O *Odds Ratio* (OR) foi calculado com intervalo de confiança de 95%. A análise estatística estabeleceu as razões de chance para as variáveis e estudo de regressão logística multivariada tipo *stepwise* e identificou fatores associados ao TPP e ao PPT. Os resultados mostraram que as gestantes com TPP apresentaram baixo nível de escolaridade ($p=0,029$) e número menor de consultas no pré-natal ($p=0,0001$) quando comparadas àquelas com TPT. Indicadores periodontais, como perda de inserção clínica e sangramento à sondagem, foram os mais observados no grupo de gestantes com TPP ($p<0,0001$ e $p=0,012$, respectivamente). A presença de PC elevou o risco para TPP (OR: 4,7 IC:95% 1,9-11,9), parto pré-termo (PPT) (OR: 4,9 IC:95% 1,9-12,8) e recém-nascido com baixo peso ($<2.500g$) (OR: 4,2 95% IC: 1,3-13,3). Das 124 gestantes, somente 118 participaram para identificar e quantificar os níveis de PCR e PCT de 60kDa (seis gestantes foram excluídas por problemas no processamento das amostras de sangue). Sessenta e quatro casos entraram em TPP e outras 54 em TPT. Dentre os casos em TPP, apenas 44 resultaram em PPT, tendo os restantes 20 casos evoluído para parto a termo (PAT). A PCR e PCT 60kDa foram analisadas por técnica de nefelometria e de ELISA respectivamente. Identificaram-se respectivamente 60,9% e 63,6% casos com PC no grupo de gestantes em TPP e PPT e apenas 27,8% e 35,1% no grupo com TPT e PAT. O TPP esteve fortemente associado com PC (OR=5,1 IC:95% 2,1-12,5), etnia branca (OR=2,6 IC:95% 1,0-6,4) e número de consultas no pré-natal menor que seis (OR=6,5 IC:95% 2,3-18,2). Da

mesma forma o PPT também esteve associado com as mesmas variáveis. Não se encontraram associações significativas para idade, paridade, escolaridade, estado civil, PCR $\geq 0,5\text{mg/dL}$ e PCT 60kDa $\geq 3,125\text{ng/mL}$, neste contingente de gestantes brasileiras. A periodontite crônica pode ser um fator importante a ser considerado nos casos de prematuridade, em determinados grupos de gestantes brasileiras.

IL-12	Interleucina-12
Kda	QuiloDalton
LPS	Lipopolissacarídeo
N	Tamanho da Amostra
OR	<i>Odds Ratio</i>
P	Probabilidade
PAT	Parto a Termo
PGE₂	Prostaglandina E ₂
PB	Placa Bacteriana
PC	Periodontite Crônica
PBS	Profundidade de Bolsa à Sondagem
PCR	Proteína-C Reativa
PCT	Proteína de Choque Térmico
PIC	Perda de Inserção Clínica
PPT	Parto Pré-Termo
RNA 16s	<i>16s RiboNucleic Acid</i>
RPC	Reação de Polimerase em Cadeia
RNBP	Recém-Nascido com Baixo Peso
RPMO	Ruptura Prematura das Membranas Ovulares
SGS	Sangramento Gengival à Sondagem
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TM	<i>Trade Mark</i>
TNF-α	<i>Tumoral Necrosis Factor Alfa</i>
TPT	Trabalho de Parto a Termo
TPP	Trabalho de Parto Prematuro
x²	Qui-Quadrado
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VB	Vaginose Bacteriana
WHO	<i>World Health Organization</i>

Summary

The prematurity is responsible for high rates of morbi-mortality perinatal. It is well-known the important role of infection to adverse pregnancy. Recently, more attention has been given to chronic periodontitis (CP), as an important factor to causing complications in pregnancy. The objective of this study was to investigate the possible association between CP, prematurity and associated factors in a group of Brazilian pregnant women. The presence of CP and prematurity were investigated in 124 women, age between 15 and 40 years old, being 68 women had preterm labor (PTL) and 56 had term labor (TL), attended at Women's Health Center of the State University of Campinas (Unicamp), Brazil, between December 2003 and May 2005. Sociodemographic, obstetric, perinatal, biochemical data and periodontal examination in the first day of puerperium were investigated. The diagnosis of CP was determined by probing pocket depth, clinical attachment loss, bleeding on probing, dental plaque and altered gingival color. Five milliliter of blood sample was collected, in the moment of internation, to identify and quantify the C-reactive protein (CRP) and heat-shock protein 60 kDa (Hsp 60). Statistical analysis used Fisher exact test or χ^2 for the discrete variables, Mann-Whitney for

the non-parametric variables, and T Student for continued variables. Odds ratio was calculated with a 95% confidence interval. The statistical analysis established the odds ratio for variables and multivariate logistic regression model (*stepwise*) identified factors associated with PTL and preterm birth (PTB). The results showed that pregnant women with PTL presented low levels of schooling ($p=0.029$) and the lowest number of pre-natal appointments ($p=0.0001$) when compared to those with TL. Periodontal indicators, such as the clinical attachment loss and bleeding on probing were observed more frequently in the PTL group ($p<0.0001$ and $p=0.012$, respectively). The presence of CP increased the risk for PTL (OR: 4.7 95% CI: 1.9-11.9), PTB (OR: 4.9 95% CI: 1.9-12.8) and low birth weight ($<2.500\text{g}$) (OR: 4.2 95% CI: 1.3-13.3). From 124 pregnant women, only 118 participated to identify and quantify the levels of CRP and Hsp 60 kDa (6 pregnant women were excluded due problems in serum samples processing). Sixty four had PTL and others 54 had TL. From the PTL group, 44 had PTB and 20 outcomes to term birth (TB). The quantification of PCR was analysed by nephelometric method and HsP 60kDa by ELISA method. The presence of CP was 60.9% and 63.6% respectively in the groups of pregnant women with PTL and PTB and only 27.8% and 35.1% in the groups with TL and TB. The PTL was strongly associated with CP (OR=5.1 95% IC 2.1-12.5), white ethnicity (OR=2.6 95% IC 1.0-6.4), and < 6 prenatal appointments (OR=6.5 95% IC 2.3-18.2). At the same mean the PTB was associated with same variables. There is no association to age, parity, schooling, marital status, CRP $\geq 0.5\text{mg/dL}$ and Hsp 60kDa $\geq 3.125\text{ng/mL}$, in this contingent of pregnant women. Chronic periodontitis can be an important factor to be considered in cases of prematurity, in some groups of Brazilian pregnant women.

1. Introdução

A prematuridade, a despeito de todos os progressos que ocorreram na medicina, constitui-se ainda em um importante problema médico, social, humano e econômico. Nos dias atuais é responsável por 70% da mortalidade perinatal e por aproximadamente metade das seqüelas neurológicas dos recém-nascidos (RN) (McCormick, 1985; Goldenberg et al., 2000; Corrêa, 2002).

O parto pré-termo (PPT) é definido como aquele cujo nascimento antecede 37 semanas de gestação (WHO, 1977). É a principal causa de recém-nascidos com baixo peso (RNBp) (<2.500g) e ocorre em torno de 10% das gestações, variando na dependência da população estudada (Goldenberg et al., 2000).

O continente asiático é aquele com maior prevalência de RNBp no mundo (15% dos RN), seguido pela África e América do Sul, com aproximadamente 11%, e Europa, entre 4% e 12%. A Oceania e a América do Norte apresentam prevalências baixas, entre 6% e 7% (Williams et al., 2000).

O trabalho de parto pré-termo (TPP) freqüentemente resulta em PPT e RNBP e tem sido o principal problema associado com a morbimortalidade perinatal em países de menor desenvolvimento (Lamont e Husslein, 2003). Em países industrializados, os investimentos em programas sociais e o advento de novas tecnologias nos cuidados neonatais têm contribuído de forma significativa para a redução das taxas de morbimortalidade perinatal (Zachariasen e Dennison, 1998; Lumley, 2003).

Os principais fatores de risco para o TPP são o TPP prévio, infecção intra-uterina crônica e etnia negra. Na dependência das populações estudadas, gestantes com história de TPP prévio apresentam risco entre 15% e 80% de ter outro PPT em gestações subseqüentes (Goldenberg et al., 2000; Dizon-Townson, 2001).

As condições socioeconômicas desfavoráveis, pré-natais inadequados, tabagismo, alcoolismo, consumo de drogas ilícitas, promiscuidade sexual, presença de patologias uterinas, fatores obstétricos (PPT prévio, gravidez múltipla, ruptura prematura de membranas ovulares) e enfermidades maternas (doenças cardiovasculares, endocrinometabólicas e infecções) tornam as gestantes mais susceptíveis ao PPT espontâneo ou induzido (Di Renzo et al., 1987; Silva Filho, 2000).

Foram investigados fatores de risco sociodemográficos e obstétricos associados à prematuridade entre RN das etnias branca e negra. Observou-se que as gestantes negras tinham probabilidade três vezes maior de ter RN com muito baixo peso ao nascimento (<1.500g) e probabilidade duas vezes maior para

moderado baixo peso (entre 1.500g e 2.500g) do que as gestantes brancas. A probabilidade de RNBP diminui com a melhora no grau de escolaridade, tanto para gestantes da etnia branca como negra, exceto nos casos de muito baixo peso de gestantes negras. Gestantes solteiras, de ambas as etnias, apresentaram maior risco de ter muito baixo peso ou moderado baixo peso. Primíparas acima dos 30 anos de idade e múltiparas com idade inferior a 18 anos tinham taxas maiores de muito baixo e moderado baixo peso. A paridade maior ou igual a três nascimentos em gestantes com idade inferior a 25 anos e a paridade maior ou igual a quatro nascimentos em gestantes com idades entre 25 e 29 anos elevaram o risco para muito baixo peso em 48% para a etnia branca e 30% para a etnia negra (Kleinman e Kessel, 1987).

Em estudo multicêntrico, realizado entre os anos de 1982 e 1986, foram coletados os dados de 13.119 nascimentos ocorridos no Hospital da Universidade do Alabama, onde 70% das gestantes eram da etnia negra. Dos 1.445 nascimentos prematuros, não houve diferenças em relação à incidência de prematuros entre gestantes das etnias negra (11,2%) e branca (10,6%) (Tucker et al., 1991).

Nas últimas décadas, o papel das infecções na etiologia da prematuridade tem sido amplamente discutido, fornecendo indícios de que a infecção é um fator de risco importante para o TPP (Hillier et al., 1988; Gibbs et al., 1992; Hill, 1998; Offenbacher, 2004). O exame histopatológico das membranas fetais, estudos no líquido amniótico (LA) de gestantes com membranas íntegras e nas membranas fetais de gestantes que se submeteram à cesariana apontam as infecções intra-uterinas como fator desencadeador de TPP, especialmente em

gestantes com idades gestacionais inferiores a 30 semanas (Chellam e Rushton, 1985; Mueller-Heubach et al., 1990; Watts et al., 1992; Cassell et al., 1993; Hauth et al., 1998; Friese, 2003).

Gestantes com TPP e culturas bacterianas positivas do LA apresentaram 2,5 vezes mais chances de ter RNBP do que gestantes com culturas negativas. Em gestantes com TPP e membranas íntegras os principais microrganismos isolados são a *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium* espécies, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Peptostreptococcus* espécies e *Bacteroides* espécies (Romero e Mazor, 1988; Romero et al., 1988; 1989; Hill, 1998; Romero et al., 2002; Haram et al., 2003). A presença dessas espécies, entre outras, colonizando sítios placentários estimulam uma resposta imuno-inflamatória com migração de células fagocitárias (neutrófilos e macrófagos) e produção de citocinas (Gibbs et al., 1992; Friese 2003).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina-1 α e 1 β (IL-1 α , β), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8) e Fator Tumoral de Necrose - Alfa (TNF- α), além da síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂), têm sido relacionados ao aparecimento de contrações uterinas, dilatação cervical e amadurecimento do colo uterino em gestantes com infecção intra-uterina e TPP (Bernal, 2003; Winkler, 2003).

A infecção do trato geniturinário pode ocorrer por via ascendente, comprometendo as membranas da placenta e estimulando as contrações uterinas. A biossíntese de PGE₂ é incrementada pela infecção bacteriana ou por substâncias secretadas como IL-1, TNF- α e o fator ativador de plaquetas, todas detectáveis

no LA infectado, o que pode explicar a associação entre ruptura prematura das membranas ovulares (RPMO), TPP e infecção no trato geniturinário (Martins et al., 2000; Silva Filho, 2000).

A vaginose bacteriana (VB) parece ser a forma de infecção mais prevalente entre gestantes com TPP e PPT. A VB é uma condição na qual a microbiota vaginal normal, predominantemente constituída por Lactobacilos, é substituída por uma microbiota composta principalmente de bactérias anaeróbicas como *Gardnerella vaginalis* e *Mycoplasma hominis*, e tem sido responsabilizada sobretudo nas gestantes não-brancas com idades gestacionais inferiores a 32 semanas, por um aumento no risco para PPT (Hillier et al., 1995; Silva Filho, 2000; Sobel, 2000).

Em estudo multicêntrico com 10.397 americanas foram detectados 504 casos de gestantes que apresentaram RNBP. Os fatores mais associados com a prematuridade foram PPT ou abortamento prévio, primíparas, etnia negra, tabagismo e infecções do trato urinário. A VB foi detectada em 16% das 10.397 gestantes. As gestantes com VB, na sua maioria, eram solteiras, negras, possuíam baixa renda e história prévia de RNBP. A VB esteve associada com PPT de RNBP, independentemente de outros fatores de risco conhecidos (Hillier et al., 1995).

Estudo brasileiro de caso-controle em 217 gestantes com idade gestacional (IG) variando entre 28 e 32 semanas verificou que as incidências de TPP, RPMO e RNBP foram maiores no grupo de portadoras de VB do que no grupo-controle. Por outro lado, as médias da IG e do peso ao nascer foram significativamente menores nos RN das gestantes portadoras de VB. Conclui-se que todas as

complicações perinatais estudadas estiveram associadas com a presença de VB não tratada durante a gestação. Foi sugerida a inclusão do diagnóstico e tratamento adequados da VB nos serviços de obstetrícia brasileiros, pois tal medida poderia ser efetiva na redução dessas complicações perinatais (Simões et al., 1998).

O aumento nos níveis de IL-1 α , β , IL-6, IL-8, e TNF- α , associado a membranas ovulares com sinais flogísticos e sem indícios de infecção local, têm sugerido a presença de infecção em sítios extragenitais (Hillier et al., 1988; Winkler, 2003).

Recentemente a atenção tem sido direcionada para a doença periodontal (DP), especialmente a periodontite crônica (PC), como sendo um fator de risco em potencial para o PPT e RBNP (Dasanayake, 1998; Offenbacher, 1998a; Jeffcoat et al., 2001; Saba-Chujfi et al., 2002; Glesse et al., 2004; Radnai et al., 2004; Marin et al., 2005).

A PC é uma forma de infecção bucal que resulta na destruição dos tecidos que sustentam os dentes - ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar. Após a destruição dos tecidos de sustentação, o epitélio de inserção migra em direção ao ápice radicular formando as bolsas periodontais. As bactérias anaeróbias encontram nas bolsas periodontais um *habitat* ideal para se desenvolverem (Offenbacher, 2004) (Figura 1).

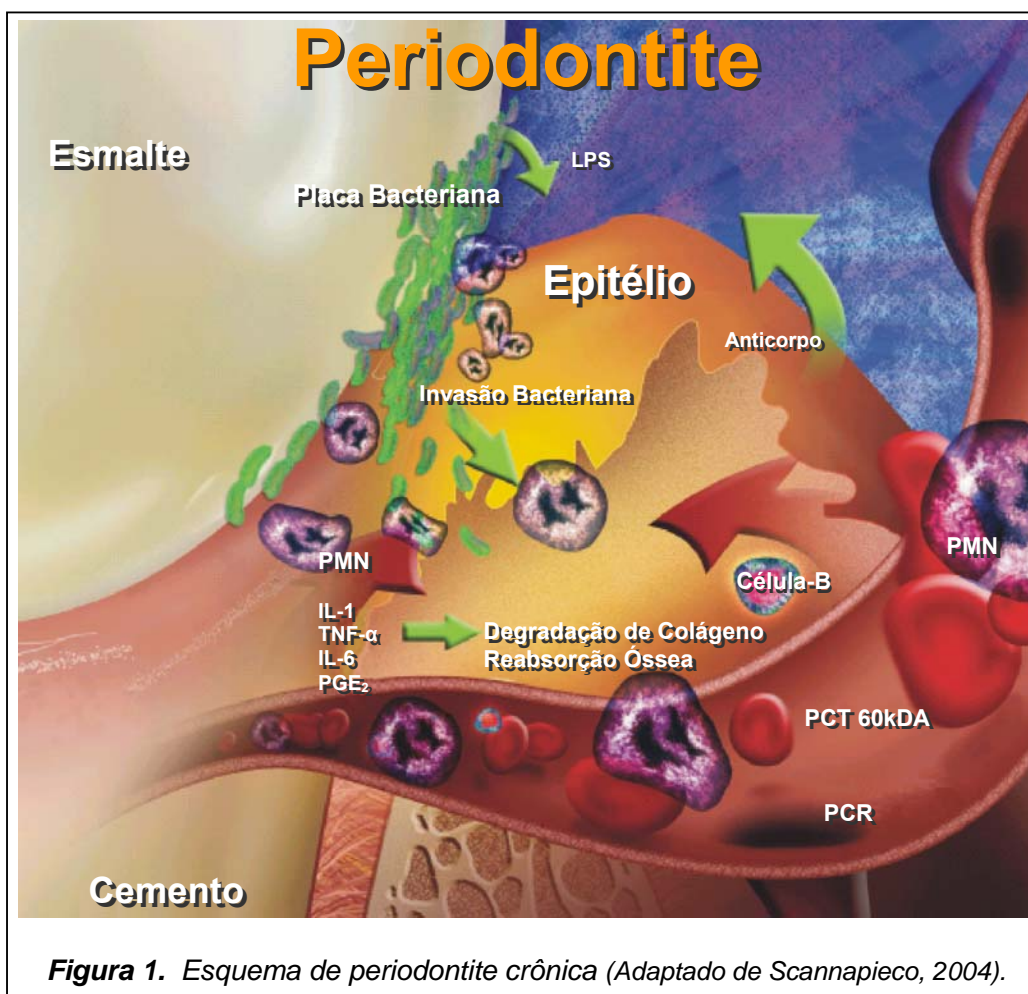


Figura 1. Esquema de periodontite crônica (Adaptado de Scannapieco, 2004).

A PC é uma doença de características multifatoriais, causada principalmente por microrganismos Gram-negativos. Está associada a fatores que também são comuns à prematuridade como idade, condições socioeconômicas e culturais desfavoráveis, tabagismo, diabetes (Armitage, 2002; Ezzo e Cutler, 2003; Nunn, 2003; Dixon et al., 2004).

Socransky e Haffajee (1997), descreveram que são claras as diferenças entre espécies bacterianas presentes no sulco gengival clinicamente saudável e nas

bolsas periodontais. As bactérias associadas com a saúde gengival aparecem em menor quantidade e pertencem, em sua maioria, aos gêneros *Streptococcus* e *Actinomyces* (Gram-positivas), enquanto que na DP a microbiota é complexa, incluindo principalmente bactérias anaeróbicas Gram-negativas.

Portanto, se o desafio microbiano não for contido pelas células de defesa do hospedeiro, as bactérias Gram-negativas liberam pequenas vesículas contendo lipopolissacarídeos (LPS) que estimulam a liberação de citocinas. Essas citocinas, mediadoras da resposta imuno-inflamatória e secretadas por uma variedade de células mononucleares (monócitos e macrófagos), ativam células como os fibroblastos e as células epiteliais que, subsequente, produzem PGE_2 e matrizes de metaloproteinases. A PGE_2 pode induzir a reabsorção de tecido ósseo e as matrizes de metaloproteinases podem causar a degradação do tecido conjuntivo. Além disso, outros mediadores pró-inflamatórios como a $IL-1\beta$ e $TNF-\alpha$ também estão envolvidos na degradação do periodonto. Portanto, a resposta imuno-inflamatória primariamente protetiva é também lesiva para os tecidos (Greenstein, 2000).

Fatores de risco inatos, função fagocítica anormal, reduzida capacidade de produzir imunoglobulina G_2 (IgG_2), polimorfismo familiar do gene $IL-1\beta$ e fatores ambientais ou adquiridos - como higiene bucal inadequada, medicações, estresse e fumo - podem diferenciar clinicamente um estágio da doença de outro (Page et al., 1997; Page, 1998).

Durante a gestação, a elevação nos níveis de progesterona e estrógenos, importantes para a manutenção do conceito, podem contribuir para o aumento

na concentração de PGE₂ nas gengivas de gestantes com DP e agravar um quadro infeccioso preexistente (Damaré et al., 1997; Yalcin et al., 2002).

Damaré et al. (1997) verificaram a associação entre os níveis de PGE₂ no fluido gengival, soro e LA de 18 gestantes que foram submetidas à amniocentese durante o primeiro trimestre, na intenção de verificar a associação entre mediadores inflamatórios periodontais e intra-amnióticos durante a gestação normal. Os resultados revelaram que os níveis de PGE₂ no fluido gengival estão positivamente correlacionados com os níveis intra-amnióticos de PGE₂. Os autores concluíram que os níveis de PGE₂ do fluido gengival podem ser usados para fornecer uma estimativa indireta dos níveis de PGE₂ do LA.

Foram quantificados os níveis de PGE₂ e IL-1 β no fluido gengival de gestantes imediatamente antes ou até três dias após o parto, para determinar se estes mediadores estavam relacionados com o resultado da gravidez. Os níveis de PGE₂ no fluido gengival estavam significativamente mais elevados em gestantes de RNBP quando comparado aos controles. Além disso, dentre as primíparas que tiveram PPT e RNBP, houve associação inversa entre peso ao nascimento e níveis de PGE₂ no fluido gengival ($p=0,023$). Esses dados sugerem uma relação positiva para a elevação de PGE₂ no fluido gengival como um indicador de DP presente e diminuição do peso ao nascimento (Offenbacher et al., 1998b).

Yalcin et al. (2002) avaliaram os efeitos do tratamento periodontal nos índices clínicos de placa bacteriana (PB), gengival, profundidade de sondagem e nos níveis de PGE₂ do fluido gengival de 22 gestantes em seu primeiro, segundo e terceiro

trimestres de gravidez. Os resultados mostraram que o tratamento periodontal resultou na melhora dos parâmetros clínicos. Houve também uma diminuição significativa dos níveis de PGE_2 nos segundo e terceiro trimestres após a terapia periodontal. Os autores enfatizaram ainda a importância do tratamento periodontal durante a gravidez.

Estudo realizado no Sri-Lanka com a finalidade de avaliar os efeitos da gravidez no periodonto observou que a ação dos hormônios estrógenos e progesterona podem exacerbar a resposta imuno-inflamatória frente à PB, resultando em gengivite de maior gravidade (Tilakaratne et al., 2000).

Diversos estudos sustentam a associação entre a presença de PC e prematuridade. A PC pode servir como reservatório crônico para translocação de bactérias e seus produtos, via hematogênica para a unidade feto-placentária. É possível também que as citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo periodonto infectado, através da circulação sistêmica, alcancem a placenta. A resposta imuno-inflamatória do hospedeiro pode ser o determinante crítico de susceptibilidade e gravidade. A PC parece ser um indicador de susceptibilidade para o PPT (Offenbacher et al., 1998b).

Dörtbudak et al. (2005), observaram que em gestantes com PPT, cerca de 20% apresentavam PC. Nenhuma espécie de microrganismo periodontopatogênico foi encontrada no LA, contudo gestantes com PC apresentaram níveis de citocinas pró-inflamatórias e de PGE_2 elevados.

Fatores de risco relacionados com a prematuridade apontam a PC com risco variável entre 3,5 e 7,9 (Offenbacher et al., 1996; Dasanayake 1998; Jeffcoat et al., 2001; Lopez et al., 2002a;2002b; Radnai et al., 2004).

Em estudo tipo caso-controle constatou-se que a prevalência de DP estava associada à RNBp. Gestantes de RNBp apresentaram DP em maior gravidade que aquelas que tiveram RN com peso normal. A DP foi um fator de risco significativo para RNBp, com proporções ajustadas de 7,9 e 7,5 para todos os casos de RNBp e primíparas com RNBp, respectivamente (Offenbacher et al., 1996).

Dasanayake (1998) avaliou o efeito da saúde bucal inadequada das gestantes no momento do parto sobre o peso do RN e verificou que mães com RNBp eram reconhecidamente mais baixas, menos educadas, casadas com homens de classes ocupacionais inferiores, tinham menos áreas saudáveis de gengiva e mais áreas com sangramento gengival e cálculo dentário, e ganharam menos peso durante a gravidez. O autor concluiu que a condição periodontal inadequada é fator de risco para RNBp.

Jeffcoat et al. (2001) verificaram que gestantes com DP grave ou generalizada tinham 4,5 a sete vezes mais risco de ter RNBp do que gestantes com periodonto saudável. Os dados desta pesquisa mostraram uma associação entre a presença de PC e IG entre 21 e 24 semanas e subsequente nascimento prematuro.

Radnai et al. (2004) concluíram que a PC inicial localizada em gestantes que apresentavam sangramento gengival maior ou igual a 50% e pelo menos um sítio dos seis examinados por dente, com profundidade à sondagem

superior a 4mm ($p=0,001$), pode ser considerada um fator de risco significativo para PPT com *odds ratio* (OR) de 5,46 (95%).

Marin et al. (2005) avaliaram a associação entre DP e peso do RN e concluíram que a DP em gestantes caucasianas com idade superior a 25 anos estaria associada com a redução no peso do RN. Outro estudo considera que a PC eleva o risco para RNBP em aproximadamente 3,5 vezes (Moliterno et al., 2005).

Foram comparados os perfis microbianos subgengivais de gestantes que tiveram RNBP. Concluíram que gestantes com PPT e RNBP tiveram níveis bacterianos médios significativamente mais altos de *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Treponema denticola* (Engebretson et al., 2000).

Dasanayake et al. (2001) verificaram que gestantes com níveis mais altos de IgG específico para *Porphyromonas gingivalis* tiveram maiores índices de PPT e RNBP, e que essa associação permaneceu significativa após ajustes para tabagismo, idade e níveis de IgG, contra outros patógenos periodontais selecionados e etnia.

Em um importante estudo realizado em gestantes americanas com o intuito de verificar o efeito do tratamento periodontal sobre a gravidez, não foram encontradas diferenças na condição periodontal entre gestantes que tiveram ou não RNBP. Por outro lado, as gestantes que tiveram RNBP apresentaram níveis mais elevados de *Bacteroides forsythus* e *Campylobacter rectus* (Mitchell-Lewis et al., 2001).

Bearfield et al. (2002), com o objetivo de identificar a presença de bactérias oriundas da cavidade bucal no LA, coletaram amostras provenientes do LA, da secreção vaginal e das membranas da placenta de gestantes com cesáreas eletivas. Os resultados demonstraram positividade no LA para *Streptococcus* espécies e *Fusobacterium nucleatum*, além de *Streptococcus* espécies e *Fusobacterium nucleatum* em material proveniente do conteúdo vaginal e LA. Uma significativa associação foi observada entre bactérias universais e *Fusobacterium nucleatum* com complicações na gestação como abortamentos, morte neonatal, PPT e RPMO. Os autores concluíram que *Streptococcus* espécies e *Fusobacterium nucleatum* podem ter origem oral.

Em modelo animal, infecções subcutâneas por *Porphyromonas gingivalis* e aplicação intravenosa de LPS da mesma espécie e da espécie *Escherichia coli* elevaram os níveis de PGE₂ e TNF- α no LA e produziram efeitos deletérios no desenvolvimento do feto, respectivamente (Collins et al., 1994a; 1994b).

Alguns estudos de intervenção têm sugerido que o tratamento periodontal não cirúrgico durante a gestação reduziu as incidências de PPT e RNBP.

Mitchell-Lewis et al. (2000) avaliaram o efeito do tratamento periodontal sobre o nascimento de RNBP. A população foi de 130 gestantes, em que 45 tiveram a condição periodontal avaliada durante a gravidez e receberam tratamento periodontal (raspagem subgengival, alisamento radicular e instrução de higiene bucal) e outras 85 gestantes que foram examinadas pós-parto, não recebendo tratamento periodontal antes do parto. A prevalência total de RNBP (<2.500g ou IG <37 semanas) foi 14,6% (19 casos). Os nascimentos prematuros com peso

abaixo do normal ocorreram em 18,8% das gestantes que não receberam tratamento periodontal (16 casos), mas em apenas 6,7% (três casos) das gestantes que receberam terapia periodontal. Esses dados sugeriram que o tratamento periodontal em gestantes pode substancialmente reduzir o risco de PPT e RNBP.

Lopez et al. (2002a), investigaram se a manutenção da saúde periodontal das gestantes com IG >28 semanas reduziria o risco de PPT e RNBP. Das 639 gestantes avaliadas, 406 receberam tratamento antes de 28 semanas de gestação e 233 depois do parto. Os dados obstétricos e fatores de risco conhecidos foram obtidos dos registros médicos das pacientes. As incidências de PPT e RNBP foram de 2,5% nas gestantes periodontalmente saudáveis e 8,6% nas gestantes com DP. Os fatores de risco significativos para PPT e RNBP foram o PPT prévio, consultas de pré-natal <6 semanas, baixo ganho de peso materno e DP. A DP foi associada com o PPT e RNBP, independentemente de outros fatores de risco.

Lopez et al. (2002b) selecionaram 400 gestantes com DP, com idades entre 18 a 35 anos, e designaram de forma aleatória 200 gestantes para o grupo experimental (que recebeu tratamento periodontal antes de 28 semanas de gestação) e as outras 200 gestantes para o grupo-controle (que recebeu tratamento periodontal após o parto). Das 400 gestantes selecionadas, 49 foram excluídas do estudo. A incidência de RNBP no grupo que recebeu tratamento periodontal foi 1,84% (3/163) e de 10,11% (19/188) (OR 5,49 IC:95% 1,65-18,22, p=0,001) no grupo-controle. A análise de regressão logística multivariada mostrou que a DP estava associada com PPT e RNBP (OR 4,70 IC:95% 1,29-

17,13). Concluíram que a PC parece ser um fator de risco independente para RNBP e que o tratamento periodontal reduziu significativamente as taxas de PPT e RNBP na população de gestantes estudada.

Em estudo intervencional com a participação de 366 gestantes entre 21 e 25 semanas de gestação e portadoras de PC foi avaliado se o tratamento periodontal reduziria a incidência de PPT. As gestantes foram divididas aleatoriamente em três grupos (Grupo A - profilaxia dentária mais cápsula contendo placebo; Grupo B - raspagem e alisamento radicular mais cápsula contendo placebo; Grupo C - raspagem e alisamento radicular mais metronidazol 250mg/ quatro vezes por dia, durante uma semana), com estratificação para TPP com menos de 35 semanas e índice de massa corporal < 19,8 ou VB avaliado por Gram. Cerca de 723 gestantes com PC foram envolvidas neste estudo prospectivo como grupo de referência. As taxas de PPT < 35 semanas foram de 4,9% no Grupo A, 0,8% no Grupo B, 3,3% no Grupo C, e 6,3% no grupo referência. Concluíram que a raspagem e o alisamento radicular reduziram a incidência de PPT naquela população e que a administração de metronidazol 250mg associada à raspagem e alisamento radicular não contribuiu para a redução da taxa de prematuridade (Jeffcoat et al., 2003).

Estudos sobre infecções periodontais e prematuridade não mostrando evidências de associação, também têm sido relatados.

Davenport et al. (2002), em um estudo caso-controle, não demonstraram associação entre PC, PPT e RNBP. O estudo foi conduzido na cidade de

Londres, em uma população de imigrantes oriunda de Bangladeshi (236 gestantes que tiveram PPT e RNBP e 507 controles), sugerindo que talvez nem todas as populações com DP têm o risco aumentado para complicações na gestação.

Em estudo prospectivo com 3.738 gestantes realizado entre agosto de 1998 e julho de 2001, na cidade de Londres, foi investigada a possível associação entre DP e prematuridade. Das 3.738 gestantes participantes, cerca de 335 tiveram complicações durante a gravidez. A análise de regressão logística apontou que a etnicidade não-branca, condição socioeconômica desfavorável, uso de medicações e problemas obstétricos foram significativos para PPT e RNBP, e que a DP não estava associada com prematuridade na população estudada (Moore et al., 2004).

Em estudo-piloto com 96 gestantes caucasianas da Islândia foram investigadas, por meio de exames clínico e microbiológico, as presenças de DP, VB e PPT. Todas as gestantes exibiam boas condições de saúde e de nível socioeconômico. Culturas foram realizadas para identificar microrganismos periodontopatogênicos (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella* espécies) e microbiota vaginal alterada. Foram observados que 30% a 54% das gestantes apresentaram culturas positivas para fungos na cavidade bucal e pelo menos para uma espécie periodontopatogênica. A maioria das culturas vaginais foi negativa e cerca de 25,8% foram positivas para *Cândida* espécie. Os autores observaram que 89% das gestantes exibiram pelo menos uma bolsa periodontal acima dos 4mm de profundidade e que 21% exibiram sete bolsas acima de 4mm. Apesar disso, nenhuma das gestantes teve PPT e VB. Os

autores concluíram que não houve associação entre DP e prematuridade (Holbrook et al., 2004).

Moore et al. (2005), em um estudo caso-controle com 154 gestantes da cidade de Londres, sendo um grupo composto por 61 gestantes que tiveram PPT ou RPMO e outro por 93 que tiveram partos a termo (PAT), investigaram a associação entre DP e prematuridade. Os autores não encontraram qualquer associação naquele estudo. Uma possível explicação é que a idade, etnicidade e condição socioeconômica não foram significativas entre os grupos, composta pela maioria de gestantes brancas e de boas condições socioeconômicas.

Em estudo transversal com 449 gestantes brasileiras foram avaliados se RNBP ou RNPB e prematuridade estavam associados com a presença de DP. Exame periodontal foi conduzido para identificar a presença de bolsas periodontais. Nenhuma associação foi encontrada entre presença de bolsas periodontais e RNBP ou RNPB e prematuridade, ainda que em um sítio com bolsa periodontal foi associado com prematuridade, mas quando ajustada para fatores de risco ligados à prematuridade, a associação desapareceu (Lunaderlli e Peres, 2005).

Marcadores de infecção e indicadores da quebra de homeostase têm sido estudados como predição para TPP e PPT (Ziegert et al., 1999; Hvilsom et al., 2002; Fukushima et al., 2005; Vogel et al., 2005a; 2005b).

A proteína-C reativa (PCR) ou proteína de fase aguda é um marcador sistêmico de inflamação (Boggess et al., 2005; Malek et al., 2005). A PCR é originariamente produzida pelos hepatócitos e secretada no plasma sanguíneo

como resultado da atividade de algumas citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α (Ebersole e Cappelli, 2000).

A PCR tem especificidade ampla para padrões moleculares associados aos patógenos e dependem somente da presença das citocinas para desempenhar suas funções. A PCR liga-se a certos polissacarídeos da parede celular bacteriana com capacidade para opsonizar e ativar o sistema do complemento (Janeway et al., 2002).

Níveis séricos de PCR podem se elevar substancialmente na presença de infecções. Na dependência da extensão e gravidade do processo inflamatório, os níveis de PCR podem atingir concentrações de até 100 vezes o normal e manterem-se elevados durante todo o tempo da infecção (Ebersole e Cappelli, 2000).

Em estudo recente foi demonstrado que a placenta humana também produz e libera PCR na circulação materna (Malek et al., 2005), podendo ser detectada também no líquido amniótico e na urina fetal (Ghezzi et al., 2002; Raio et al., 2003).

Hoje pouco se sabe sobre os níveis de PCR durante o período gestacional e em gestantes com infecção periodontal; entretanto, níveis elevados de PCR no líquido amniótico, na urina fetal e no soro maternal têm sido associados com infecção intra-uterina (Ghezzi et al., 2002; Raio et al., 2003) e pré-eclâmpsia (Kumru et al., 2006), respectivamente, com risco aumentado para TPP e PPT.

Na presença de PC, os níveis séricos de PCR têm-se mostrado elevados em indivíduos de ambos os sexos, principalmente nas formas mais agressivas de periodontites (Ebersole et al., 1997; Slade et al., 2000; Noack et al., 2001).

Outro marcador relacionado a processos inflamatórios e/ou desequilíbrio da homeostase tecidual é a proteína de choque térmico (PCT). A associação entre as PCT e resultados adversos na gestação tem sido motivo de vários estudos.

As PCT (chaperonas) são proteínas altamente conservadas presentes de forma constitutiva em todas as células (Wallin et al., 2002). Essas proteínas possuem um papel importante nos processos fisiológicos das células. Ligar-se a outras proteínas e regular sua conformação transporta proteínas através dos canais das membranas ou organelas, disponibiliza os receptores ou atividade de uma determinada enzima (Sharp et al., 1999), além de conferir proteção contra a desnaturação ou agregação (Wallin et al., 2002). As PCT agrupam-se em várias famílias dependentes dos seus pesos moleculares entre 8kDa e 110kDa (Moseley, 2000) e podem associar-se a quadros de estresse celular (isquêmico, térmico, infeccioso) (Van Eden et al., 1998; Giraldo et al., 1999; Petit et al., 1999; Neuer et al., 2000; Giraldo, 2000).

Sob o ponto de vista imunológico, as PCT possuem habilidade para estimular células de defesa da imunidade inata, especialmente células apresentadoras de antígeno (Gaston, 2000). Em macrófagos e monócitos as PCT estimulam a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, TNF- α e Interleucina 12 (IL-12) (Breloer et al., 2001).

Aspectos relacionados à expressão das PCT na decídua e na placenta durante o curso normal da gravidez ainda são pouco conhecidos; mesmo assim é sabido que a expressão pode influenciar na capacidade reprodutiva de muitas espécies e é parte essencial na formação e no desenvolvimento do feto (Giraldo et al., 1999).

A produção de anticorpos contra PCT 60kDa e 70kDa no soro e nos tecidos placentários de gestantes que tiveram PPT tem sugerido que esses anticorpos poderiam contribuir para indução da prematuridade (Ziegert et al., 1999). A PCT bacteriana de 60kDa é extremamente imunogênica e apresenta extensa homologia para as PCT humanas, sugerindo a possibilidade de reação cruzada (Wallin et al., 2002).

Por outro lado, anticorpos contra PCT 60kDa e 70kDa também foram observados na presença de periodontites, mostrando que as PCT estão implicadas na patogênese da DP (Ando et al., 1995). As frequências de soropositividade e de anticorpos para PCT de 60kDa humana e homólogo bacteriano da PCT de 60kDa, a proteína GroEl isolada da espécie bacteriana *Porphyromonas gingivalis*, foram significativamente maiores em indivíduos com periodontites (Tabeta et al., 2000). *In vitro*, a proteína GroEl isolada da espécie periodontopatogênica *Actinobacillus actinomycetemcomitans* tem se mostrado uma potente mediadora da reabsorção óssea (Kirby et al., 1995).

Portanto, levando-se em consideração que muitos fatores poderiam estar na base do desenvolvimento do TPP e PPT e que estes fatores poderiam ter papel potencializador uns com os outros, desenvolveu-se modelo de trabalho para identificar a força da associação de variáveis sociodemográficas, orgânicas (periodontite crônica) e de marcadores biológicos (PCT e PCR) com a prematuridade.

Poucos trabalhos avaliaram esta associação em gestantes brasileiras.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Verificar se existe associação entre periodontite crônica e prematuridade em um grupo de gestantes brasileiras, identificando seus possíveis fatores associados.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar a prevalência de periodontite crônica em gestantes com trabalho de parto pré-termo e a termo;
- Comparar a prevalência de periodontite crônica em gestantes com parto pré-termo e a termo;
- Identificar possíveis fatores de risco associados ao trabalho de parto pré-termo e parto pré-termo.

3. Publicações

Artigo 1

“Chronic periodontitis and preterm labor in Brazilian pregnant women – an association to be analysed”

Enviado para publicação na revista *Journal of Clinical Periodontology* (JCP).

Artigo 2

“Fatores clínicos e bioquímicos associados a prematuridade em gestantes brasileiras”

Enviado para publicação na revista *Brazilian Journal of Infectious Diseases* (BJID)

3.1. Artigo 1

Chronic periodontitis and preterm labor in Brazilian pregnant women – an association to be analysed

Running Title: Chronic periodontitis and preterm labor

Key words: **chronic periodontitis; periodontal diseases; preterm labor; preterm birth, low birth weight, prematurity**

Silvio A. Santos-Pereira^{1,2}, Paulo C. Giraldo¹, Eduardo Saba-Chujfi², Rose L. G. Amaral¹, Sirlei S. Morais¹, Ana Maria Fachini¹ and Ana Katherine S. Gonçalves³

¹Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medical Sciences, The State University of Campinas - Unicamp, São Paulo, Brazil, ² Department of Periodontics, São Leopoldo Mandic Dental Research Institute, Campinas, São Paulo, Brazil, and ³Department of Gynecology and Obstetrics, The Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Rio Grande do Norte, Brazil

Address: Paulo C. Giraldo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, Universidade Estadual de Campinas, Rua Alexander Fleming, 101, Campinas, São Paulo, CEP 13083-881, Brasil. Telefone - Fax: (19) 3788-9306. E-mail: giraldo@unicamp.br

Abstract

Aim: To investigate the association between chronic periodontitis and prematurity in Brazilian pregnant women. **Materials and Methods:** One hundred and twenty four women were investigated in a cross-sectional study at university hospital, between December 2003 and May 2005. Sixty eight women had preterm labor and 56 had term labor. A periodontal examination was carried out to identify the presence of chronic periodontitis (probing pocket depth, clinical attachment loss, bleeding on probing, alteration of the gingival color and the presence of dental plaque). Statistical analysis used Fisher exact test or χ^2 for the discrete variables and Mann-Whitney for the non-parametric variables. Odds ratio (OR) was calculated with a 95% confidence interval (CI), to evaluate the relation between chronic periodontitis and prematurity. **Results:** Periodontal indicators, such as the clinical attachment loss and bleeding on probing were more observed in the preterm labor group ($p < 0.0001$ and $p = 0.012$, respectively). The presence of chronic periodontitis increased the risk for preterm labor (OR: 4.7, 95% CI: 1.9-11.9), preterm birth (OR: 4.9, 95% CI: 1.9-12.8) and low birth weight ($< 2.500\text{g}$) (OR: 4.2, 95% CI: 1.3-13.3). The pregnant women with preterm labor presented low levels of schooling ($p = 0.029$) and the lowest number of pre-natal appointments ($p = 0.0001$) when compared to those with term labor. **Conclusion:** Chronic periodontitis is strongly associated to preterm labor, preterm birth and low birth weight in Brazilian pregnant women. These data point out the necessity to investigate regularly chronic periodontitis during the pregnancy.

Introduction

Prematurity is responsible for 70% of perinatal deaths (Goldenberg et al. 2000) and for approximately 50% of the neurological sequelae of the newborn (McCormick 1985).

Preterm birth (PTB), defined as the birth which occurs before 37 weeks of gestation (WHO 1997), is the main cause of low birth weight (<2.500g) (LBW) and occurs in approximately 10% of pregnancies (Goldenberg et al. 2000) and which varies depending on the characteristics of the studied population.

Preterm labor (PTL) frequently causes PTB and LBW and has been one of the main problems associated with perinatal mortality and morbidity particularly in countries with less development (Lamont & Husslein 2003). In industrialized countries, the investments in social programs and the advent of new technologies in neonatal care has contributed significantly to the lowering of perinatal mortality/morbidity rates in the newborn (Zachariassen & Dennison 1998, Lumley 2003).

The main risk factors for PTL are: previous PTL, chronic intrauterine infection and non-white ethnicity (Goldenberg et al. 2000). In the dependence of the studied populations, pregnant women with a history of previous PTL presented a risk factor of 15% to 80% of having another PTL in future pregnancies (Dizon-Townson 2001).

In the last decades, the role of infections in the etiology of prematurity has been widely discussed, providing data that infection is an important risk factor for PTL (Hillier et al. 1988, Gibbs et al. 1992, Offenbacher 1998, Hill 1998). The histopathological examination of the fetal membranes (Chellam & Rushton 1985,

Mueller-Heubach et al. 1990), studied in the amniotic fluid of pregnant women with intact membranes (Watts 1992) or submitted to a cesarean (Cassell et al. 1993, Hauth et al. 1998, Friese 2003) have shown infections as a factor that causes PTL particularly in patients who are less than 30 weeks of gestation.

The main microorganisms frequently isolated in pregnant women who present PTL and intact membranes are: *Ureaplasma urealyticum*, *Fusobacterium species*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Peptostreptococcus species* *Bacteroides species* (Romero & Mazor 1988, Romero et al. 1989, Hill 1998, Romero et al. 2002, Haram et al. 2003).

The presence of these species among others, colonizing the placental tissues, stimulate an immunoinflammatory response; with the migration of phagocytic cells (neutrophils and macrophages); and the production of cytokines (Gibbs et al. 1992, Friese 2003).

High levels of pro-inflammatory cytokines such as: Interleukin-1 α and 1 β (IL-1 α , β), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8) and Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and synthesis of the prostaglandin E₂ (PGE₂) have been related to the onset of uterine contractions, cervical dilatation and maturing of the uterine cervix in pregnant women presenting intrauterine infection and PTL (Hillier et al. 1988, Winkler 2003).

An increase in the levels of IL-1 α , β , IL-6, IL-8, and TNF- α associated to ovular membranes, without any local sign of infection (Winkler 2003) suggest the presence of infection in extragenital sites.

More attention has been given recently to periodontal infections, specially chronic periodontitis (CP) (Hill 1998, Dasanayake 1998, Jeffcoat et al. 2001, Radnai et al. 2004, Marin et al. 2005).

CP is a periodontal infection with multi-factorial characteristics (Armitage 2002, Nunn 2003). It is mainly caused by Gram-negative microorganisms and can progressively lead to a inflammatory destruction of the periodontal attachment apparatus. This is also linked with factors that are common in prematurity such as: age, unfavorable socio-economical and cultural conditions, smoking and diabetes (Ezzo & Cutler 2003, Dixon et al. 2004).

In periodontium, the Gram-negative microorganisms release lipopolysaccharide (LPS) that can stimulate the synthesis of PGE₂ and pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , β , IL-6, IL-8, and TNF- α) which are involved in extracellular matrix degradation and bone resorption (Greenstein 2000, Taylor et al. 2004).

Studies in different populations sustain the association between the presence of CP and prematurity. Multivariate logistic regression models point towards a variable risk between 3.5 and 7.9 (Offenbacher et al. 1996, Dasanayake 1998, Jeffcoat et al. 2001, Lopes et al. 2002a, Radnai et al. 2004). Other studies however, have not presented such evidence (Davenport et al. 2002, Holbrook et al. 2004, Moore et al. 2004, Moore et al. 2005).

Some interventional studies have suggested that non-surgical periodontal treatment during pregnancy reduces the incidence of prematurity (Lopez et al. 2002b, Jeffcoat et al. 2003).

It is still not clear how the microorganisms that are rich in LPS can cause sufficient immunoinflammatory response that can compromise pregnancy.

It is possible that some of the bacterial species presents in the periodontal infection can colonise the placental tissues by means of the blood stream (Hill 1998, Bearfield et al. 2002) or even that the production of pro-inflammatory cytokines and PGE₂ can reach elevated levels in the maternal serum and stimulate premature uterine contractions (Offenbacher et al. 1996, Offenbacher 1998, Dörtbudak et al. 2005).

In an animal model, periodontal infections due to *Porphyromonas gingivalis*, increased the levels of PGE₂ in the amniotic fluid and interfered in the development of the fetus (Collins et al. 1994a,b).

Therefore, the aim of this study was to investigate the association between chronic periodontitis and preterm labor, preterm birth with or without premature rupture of the ovular membranes and low birth weight in Brazilian pregnant women, due to a limited number of studies in South American populations.

Materials and Methods

One hundred twenty four pregnant women, 15 to 40 years of age, were enrolled to check the presence of PC in a cross-sectional study, between December 2003 and May 2005. Sixty eight women who had PTL and another 56 who had term labor (TL) were seen at university hospital in State of São Paulo, Brazil. The study was approved by the Medical Ethics Committee.

PTL was confirmed based on gestational age (GA) < 37 weeks, presence of uterine contractions with frequency $\geq 2/10$ minutes, cervical dilatation greater than 2cm and 80% cervical shortening (Herron et al. 1982).

Pregnant women with a history of hypertension; diabetes; miscarriages; infections, particularly in the genitourinary tract; AIDS; sexually transmitted diseases, obstetric pathologies, smoking, alcoholism, use of chemotherapy and periodontal treatment during pregnancy were excluded.

The pregnant women who spontaneously agreed to collaborate with this study were informed about the procedures and signed the informed term of consent freely.

Sociodemographics and obstetrics data (age, ethnicity, marital status, level of schooling, number of pre-natal appointments, number of gestations, parity) were taken. The GA was obtained based on the date of last menstrual occurrence and by Capurro's Method (Capurro et al. 1978). In the case of discrepancies among the evaluations, Capurro's Method prevailed.

In 20 cases, PTL was inhibited, reaching an evolution of ≥ 37 weeks.

The LBW and the integrity or premature rupture of the ovular membranes (PROM) were also observed.

All the periodontal examination to identify the presence of CP, were carried out under appropriate conditions by the same investigator, while the patients remained in the hospital after delivery.

All the teeth were evaluated, except the third molars. Measurement by probing pocket depth (PPD), the distance in millimeters between the gingival margin and the base of the periodontal pocket, clinical attachment loss (CAL), the distance in millimeters between the cemento-enamel junction and the base of the pocket, bleeding on probing (BOP), presence of dental plaque (DP) were evaluated with a Goldman-Fox-Williams periodontal probe (TMHu-Friedy, Chicago, IL, EUA).

PPD and CAL were performed at 6 sites per tooth (midbuccal, mesiobuccal, distobuccal, midlingual, mesiolingual and distolingual). BOP was performed at the same 6 sites.

The presence of visible DP was performed at the cervical surface of each tooth. On the buccal and lingual surface a periodontal probe was placed along the dental cervical. A piece of dental floss was introduced in the interdental surfaces to check the presence of DP. The evaluation of gingival color (GC) was performed at the same 4 dental surfaces.

CP was positive when at least one of the 6 sites presented CAL with BOP.

The severity of CP was classified as: early (CAL <3mm), moderate (CAL ≥3mm and <5mm), severe (CAL ≥5mm) and the extension in: localized (CAL ≤30% examined sites) and generalized (CAL >30% examined sites) (Armitage 1999).

All the pregnant women received a toothbrush and dental floss kit and sent periodontal treatment if it was necessary.

Statistical analysis used Fisher exact test and χ^2 for the discrete variables and Mann-Whitney for the analysis of the non-parametric variables. Odds ratio was calculated with a confidence interval of 95%, so as to evaluate the relation between CP, PTL, PROM, PTB and LBW. Level of significance was 5%. The data were analyzed using the SAS 8.2 statistical program (™SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

The mean age of the pregnant women with PTL and TL were 24.65 ± 5.73 years and 22.63 ± 5.28 years, respectively ($p=0.035$). The level of schooling was

also different between the two pregnant women groups ($p=0.029$). There was no significant difference between the two groups of women related to ethnicity, marital status (Table 1), parity and number of gestation (Table 2).

Pregnant women who presented PTL had significant less pre-natal appointments than pregnant women with TL (6.40 ± 3.53 versus 8.13 ± 2.70 / $p=0.0001$). The mean weight (g) newborn in the pregnant women who presented PTL was $2.379.53 \pm 566.83$ and there was significant difference when compared to the newborn in pregnant women who presented TL which was 3203.21 ± 418.26 ($p<0.0001$) (Table 2).

The ratio of PPD, CAL, DP, BOP and GC were greater in pregnant women group with PTL. Statistical significant differences were observed only to CAL (1.00 ± 0.92 versus 0.42 ± 0.73 , $p<0.0001$) and to BOP (54.61 ± 30.76 versus 41.48 ± 31.81 , $p=0.012$) (Table 3).

CP was significantly more found in the pregnant group with PTL than the TL group ($p<0.0001$). In terms of the severity and extension of CP, 32 of the 42 pregnant women with PTL presented early CP (76.20%), in 13 were localized form and 19 generalized form. In 8 pregnant women the CP was moderate (19.00%), in 7 it was localized and 1 generalized and in 2 pregnant women with severe CP (4.80%) it was only found in the generalized form.

Thirteen out of 15 pregnant women with TL presented early CP (86.67%), it was localized 7 cases, generalized in 6 cases and moderate plus generalized in 2 cases (13,33%).

The multivariate regression analysis adjusted for age (<18 years and >34 years), number of gestations (nulliparous), level of schooling (elementary school),

ethnicity (non-white), marital status (single) and number of pre-natal appointments showed that women with CP had 4.7 times more chance for PTL. A strong association was also observed between CP, PTB and LBW. Adjusted multivariate regression analysis also increased the chances of PTB and LBW, 4.9 times and 4.2 times, respectively (Table 4).

Discussion

This study demonstrated that the presence of CP, during pregnancy was associated with a significant risk for PTL (OR: 4.7, 95% CI: 1.9-11.9), PTB (OR: 4.9, 95% CI: 1.9-12.8) and LBW (OR: 4.2, 95% CI: 1.3-13.3) in Brazilian pregnant women.

These results confirmed various international studies made with different populations that showed associations between CP, PTB and LBW (Offenbacher et al. 1996, Dasanayake 1998, Jeffcoat et al. 2001, Lopes et al. 2002a, Radnai et al. 2004, Marin et al. 2005, Moliterno et al. 2005).

Furthermore, it demonstrated that the early CP could be an important risk factor to be considered. In a control-case study with 85 pregnant women, Radnai et al. (2004) also showed that the early CP (bleeding \geq 50% and at least in 1 site \geq 4mm PPD, $p=0.001$) is a significant risk factor for preterm birth (OR: 5.46, 95% CI: 1.72-17.32) defined by authors as a pregnant women who had a threatening premature labor, PROM, or PTL, and/or LBW.

Studies not showing the associations between presence, severity of CP and adverse outcome in pregnancy, had also been observed (Davenport et al. 2002, Holbrook et al. 2004, Moore et al. 2004, Moore et al. 2005).

A possible explanation for this variability could be the population sample size, different study designs and exposition to various risk factors in different populations.

Comparison between studies about periodontal diseases is normally difficult, due to fact that different authors adopt different methodologies to classify CP.

In this study, the criterion used to identify the presence of CP was to measure CAL in 6 sites per tooth. CAL around the teeth is a parameter frequently used in studies and reflects the accumulative history of the disease, but that many times does not represent a site with an activity phase (Radnai et al. 2004). Hence, the presence of CP was established when a CAL site was associated with BOP, independent of CAL sites number with BOP.

BOP and the presence of periodontal pockets shows themselves to be important factors associated to adverse pregnancy outcomes. The presence of periodontal pockets forms potential reservoirs for microorganisms. In exposed areas without gingival epithelium, the gingival bleeding facilitate the entrance of microorganisms especially the rich LPS ones (Offenbacher et al. 1996, Offenbacher 1998, Radnai et al. 2004).

Using culture and molecular biology techniques (polimerase chain reaction) the presence of *Streptococcus* species and *Fusobacterium nucleatum* was investigated in the amniotic fluid. The results indicated the presence of these oral species in the amniotic fluid in complicated pregnancies (Bearfield et al. 2002).

In this study, the PTL group showed a more unfavorable periodontal condition with a greater number of cases in moderate, severe CP and mainly early CP in a generalized form.

Despite of differences between PTL and TL groups ($p < 0.0001$) this study also revealed that most pregnant women needed a periodontal treatment. Ferris (1993) reported that during gestation physiologic changes (estrogens and progesterone levels) and behaviour, associated with a poor oral hygiene have been observed.

An inadequate DP control was observed in the Brazilian pregnant sample in both groups (Table 3). Possible explanations are the low level of schooling, anxiety and/or worries with the pregnancies more than with themselves.

The sociodemographics data showed that age ($p = 0.035$) and level of schooling ($p = 0.029$) were significant between PTL and TL groups. The age (< 18 years and > 34 years) and level of schooling are considered important risk factors to prematurity. The adjusted multivariate regression analyses carry out to verify possible interactions and influences from age and schooling in prematurity.

On the other hand, no association was observed in relation to PROM. One possible explanation for this finding is the very rigid exclusion criteria, where pregnant women with a diagnosis of infection, especially in the genitourinary tract, do not participate in this study, although the etiology of PROM is multifactorial and appears as a result of the altered collagen structure, diminished synthesis, acceleration of the degrading mechanism apart from the presence of infection and the immunoinflammatory response (Aagaard-Tillery et al. 2005).

Few researches have been carried out on CP and prematurity in South American pregnant women. An interventional trial from Chile showed lower indices of PTB and LBW (1.84% versus 10.11%, OR: 5.49 95% CI: 1.65-18.22) in pregnant women with CP submitted to periodontal treatment before 28 weeks of gestations (Lopez et al. 2002b).

In researches with Brazilian pregnant women participation, a significant risk of LBW was observed (OR=3.48, 95% IC 1.17–10.36) (Moliterno et al. 2005) in one of them. In the other, CP was associated to LBW, only in pregnant white women who were over 25 years of age (Marin et al. 2005).

In a third study no association between the presence of periodontal pockets and prematurity was found (Lunardelli & Peres 2005). It is noteworthy that there was no information whether or not; there was some statistical relation with PTL in these studies.

In conclusion, chronic periodontitis is a strongly associated to preterm labor, preterm birth and low birth weight. However, prospective and interventional studies in Brazilian pregnant women could be necessary to understand the physiopathogenesis of this association.

Acknowledgements

Supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Process number 2004/06723-5).

References

- Aagaard-Tillery, K.M., Nuthalapaty, F., Ramsey, P.S. & Ramin, K.D. (2005) Preterm premature rupture of membranes. Perspectives surrounding controversies in management. *American Journal of Perinatology* **22**, 287-297.
- Armitage, G.C. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* **4**, 1-6.

- Armitage, G.C. (2002) Classifying periodontal diseases. A long-standing dilemma. *Periodontology 2000* **30**, 9-23.
- Bearfield, C., Davenport, E.S., Sivapathasundaram, V. & Allaker, R.P. (2002) Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **109**, 527-533.
- Bernal, A.L. (2003) Mechanisms of labor – biochemical aspects. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **110** (Suppl. 20), 39-45.
- Capurro, H., Konichezky, S., Fonseca, D. & Caldeyro-Barcia, R. (1978) A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *The Journal of Pediatrics* **93**, 120-122.
- Cassell, G., Hauth, J., Andrews, W.W., Cutter, G.R. & Goldenberg, R. (1993) Chorioamnion colonization: correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **168**, 425 (A464).
- Chellam, V.G. & Rushton, D.I. (1985) Chorioamnionitis and funiculitis in the placentas of 200 births weighing less than 2.5 kg. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **92**, 808-814.
- Collins, J.G., Windley, H.W., Arnold, R.R. & Offenbacher, S. (1994a) Effects of *Pophyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infection and Immunity* **62**, 4356-4361.
- Collins, J.G., Smith, M.A., Arnold, R.R. & Offenbacher, S. (1994b) Effects of *Escherichia coli* and *Pophyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamsters. *Infection and Immunity* **62**, 4652-4655.

- Dasanayake, A.P. (1998) Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Annals of Periodontology* 3, 206-212.
- Davenport, E.S., Williams, C.E.C.S., Stern, J.A.C., Murad, S., Sivapathasundram, V. & Curtis, M.A. (2002) Maternal periodontal disease and preterm low birth weight: case control study. *Journal of Dental Research* **81**, 313-318.
- Dixon, D.R., Bainbridge, B.W. & Darveau, R.P. (2004) Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000* **35**, 53-74.
- Dizon-Townson, D.S. (2001) Preterm labor and delivery. A genetic predisposition. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* **2** (Suppl. 2), 57-62.
- Dörtbudak, O., Eberhardt, R., Ulm, M. & Persson, G.R. (2005) Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 45-52.
- Ezzo, P.J. & Cutler, C.W. (2003) Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. *Periodontology 2000* **32**, 24-35.
- Ferris, G.M. (1993) Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. *Compendium* 14, 1558-1564.
- Friese, K. (2003) The role of infection in preterm labor. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **110** (Suppl. 20), 52-54.
- Gibbs, R.S., Romero, R., Hillier, S.L., Eschenbach, D.A. & Sweet, R.L. (1992) A review of premature birth and subclinical infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 166, 1515-1528.
- Goldenberg, R.L., Hauth, J.C. & Andrews, W.W. (2000) Mechanisms of disease: intrauterine infection and preterm delivery. *New England Journal of Medicine* **342**, 1500-1507.

- Greenstein, G. (2000) Nonsurgical periodontal therapy in 2000. A literature review. *Journal of the American Dental Association* 131, 1580-1592.
- Haram, K., Mortensen, J.H.S. & Wollen, A.-L. (2003) Preterm delivery. An overview. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 82, 687-704.
- Hauth, J.C., Andrews, W.W. & Goldenberg, R.L. Infection-related risk factors predictive of spontaneous labor and birth. *Prenatal and Neonatal Medicine* 3, 86-90.
- Herron, M.A., Katz, M. & Creasy, R.K. (1982) Evaluation of a preterm birth prevention program: preliminary report. *Obstetrics and Gynecology* 59, 452-456.
- Hill, G.B. (1998) Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Annals of Periodontology* 3, 222-232.
- Hillier, S.L., Martius, J., Krohn, M., Kiviat, N., Holmes, K.K. & Eschenbach, D.A. (1988) A case control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *New England Journal of Medicine* 319, 972-978.
- Holbrook, W.P., Óskarsdóttir, Á., Fridjónsson, T., Einarsson, H., Hauksson, A. & Geirsson, R.T. (2004) No link between low-grade periodontal disease and preterm birth. A pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odontologica Scandinavica* 62, 177-179.
- Jeffcoat, M.K., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Cliver, S.P., Goldenberg, R.L. & Hauth, J.C. (2001) Periodontal infection and preterm birth. Results of a prospective study. *Journal of the American Dental Association* 132, 875-880.
- Jeffcoat, M.K., Hauth, J.C., Geurs, N.C., Reddy, M.S., Cliver, S.P., Hodgkins, P.M. & Goldenberg, R.L. (2003) Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *Journal of Periodontology* 74, 1214-1218.

- Lamont, R. & Husslein, P. (2003) Introduction. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **110** (Suppl. 20), 1.
- Lopes, N.J., Smith, P.C. & Gutierrez, J. (2002a) Higher risk of preterm and low birth weight in women with periodontal disease. *Journal of Dental Research* **81**, 58-63.
- Lopez, N.J., Smith, P.C. & Gutierrez, J. (2002b) Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease. *Journal of Periodontology* **73**, 911-924.
- Lumley, J. (2003) Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **110** (Suppl. 20), 3-7.
- Lunardelli, A.N. & Peres, M.A. (2005) Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 938-946.
- Marin, C., Segura-Egea, J.J., Martínez-Sahuquillo, Á. & Bullón, P. (2005) Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 299-304.
- McCormick, M.C. (1985) The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *New England Journal of Medicine* **312**, 82-90.
- Moliterno, L.F., Monteiro, B., Figueredo, C.M. & Fischer, R.G. (2005) Association between periodontitis and low birth weight. A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 886-890.
- Moore, S., Ide, M., Coward, P.Y., Randhawa, M., Borkowska, E., Baylis, R. & Wilson, R.F. (2004) A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *British Dental Journal* **197**, 251-258.

Moore, S., Randhawa, M., Ide, M. (2005) A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease.

Journal of Clinical Periodontology **32**, 1-5.

Mueller-Heubach, E., Rubinstein, D.N. & Schwarz, S.S. (1990) Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstetrics and Gynecology* **75**, 622-626.

Nunn, M.E. (2003) Understanding the etiology of periodontitis. An overview of periodontal risk factors. *Periodontology 2000* **32**, 11-23.

Offenbacher, S. (1998) Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Annals of Periodontology* **3**, 233-250.

Offenbacher, S., Katz, V., Fertik, G., Collins, J., Boyd, D., Maynor, G., McKaig, R. & Beck, J. (1996) Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Periodontology* **67**, 1103-1113.

Radnai, M., Gorzó, I., Nagy, E., Urbán, E., Novák, T. & Pál, A. (2004) A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 736-741.

Romero, R. & Mazor, M. (1988) Infection and preterm labor. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **31**, 553-584.

Romero, R., Espinoza, J., Chaiworapongsa, T. & Kalache, K. (2002) Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Seminars in Neonatology* **7**, 259-274.

Romero, R., Sirtori, M., Oyarzun, E., Avila, C., Mazor, M., Callahan, R., Sabo, V., Athanassiadis, A.P. & Hobbins, J.C. (1989) Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **161**, 817-824.

Taylor, J.J., Preshaw, P.M. & Donaldson, P.T. (2004) Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. *Periodontology 2000* **35**, 158-182.

Watts, D.H., Krohn, M.A., Hillier, S.L. & Eschenbach, D.A. (1992) The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstetrics and Gynecology* **79**, 351-357.

Winkler, M. (2003) Role of cytokines and other inflammatory mediators. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **110** (Suppl. 20), 118-123.

World Health Organization. (1977) *Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death*. 9th Rev. p.773, Geneva. World Health Organization.

Zachariasen, R.D. & Dennison, D.K. (1998) Periodontal disease and preterm low birth weight deliveries. *The Journal of the Greater Houston Dental Society* **70**, 16-19.

Table 1. Sociodemographics characteristics of the pregnant women with preterm labor and term labor (n=124)

	PTL (68)		TL (56)		p-value
Age (mean \pm SD)*	24.65 \pm 5.73		22.63 \pm 5.28		0.035**
Ethnicity n(%)					
White	44	64.70	30	53.60	0.208***
Non-White	24	35.30	26	46.40	
Marital Status n (%)					
Married	59	86.80	42	75,00	0.093***
Single / Divorced	9	13,20	14	25,00	
Schooling n (%)					
Elementary School	40	58.80	22	39.30	0.029****
Secondary School / Superior	27	39.70	34	60.70	
No Schooling	1	1.50	0	0	

*Mean values (standard deviation)

**Mann-Whitney test

*** χ^2 test

****Fisher's exact test PTL – Preterm labor TL – Term labor

Table 2. Clinical and obstetric characteristics related to pregnant women with preterm and term labor (n=124)

	PTL (68) Mean \pm SD*	TL (56) Mean \pm SD*	p-value
Gestational age (weeks)	32.99 \pm 3.16	38.98 \pm 1.93	< 0.0001**
Number of pre-natal appointments (n)	6.40 \pm 3.53****	8.13 \pm 2.70	0.0001**
CAPURRO (weeks)	35.29 \pm 2.46	39.30 \pm 1.22	< 0.0001**
Weight of newborn (g)	2379.53 \pm 566.83	3203.21 \pm 418.96	< 0.0001***
Number of gestations (n)	2.07 \pm 1.42	1.82 \pm 1.16	0.412**
Parity (n)	1.82 \pm 1.29	1.54 \pm 1.09	0.278**
*Mean values (standard deviation) **Mann-Whitney test ***Student T test			
****5 cases ignored			
PTL – Preterm labor TL –Term labor			

Table 3. Periodontal indicators related to pregnant women with preterm and term labor (n=124)

	PTL (68) Mean \pm SD*	TL (56) Mean \pm SD*	p-value**
Clinical attachment level (mm)	1.00 \pm 0.94	0.42 \pm 0.73	< 0.0001
Probing pocket depth(mm)	1.33 \pm 0.29	1.27 \pm 0.27	0.090
Dental plaque (%)	77.84 \pm 25.88	70.58 \pm 30.12	0.199
Altered gingival color (%)	53.14 \pm 32.24	44.03 \pm 34.52	0.097
Bleeding on probing (%)	54.61 \pm 30.76	41.48 \pm 31.81	0.012
*Mean values (standard deviation) PTL – Preterm labor		**Mann-Whitney test TL – Term labor	

Table 4. Distribution of pregnant women with preterm labor, premature rupture of the ovular membranes, preterm birth and low birth weight, based on the presence or not of chronic periodontitis and odds ratio with a 95% confidence interval (95% CI) (n=124)

	n=124	Chronic periodontitis		OR (95% CI) Adjusted*
		Yes n (%)	No n (%)	
Preterm labor				
Yes	68	42 (61.80)	26 (38.20)	4.7 (1.9-11.9)
No	56	15 (26.80)	41 (73.20)	
Premature rupture of the ovular membranes				
Yes	62	29 (46.80)	33 (53.20)	1.0 (0.4-2.3)
No	62	28 (45.20)	34 (54.80)	
Birth				
Preterm	48	31 (64.60)	17 (35.40)	4.9 (1.9-12.8)
Term	76	26 (34.20)	50 (65.80)	
Newborn				
<2.500g	40	23 (57.50)	17 (42.50)	4.2 (1.3-13.3)
≥2.500g	84	34 (40.50)	50 (59.50)	

*Adjusted for age (<18 years and >34 years), number of gestations (nulliparous), schooling (elementary), ethnicity (non-white), marital status (single) and number of pre-natal appointments
PTL – Preterm labor TL – Term labor

3.2. Artigo 2

FATORES CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS ASSOCIADOS A PREMATURIDADE EM GESTANTES BRASILEIRAS

Paulo C. Giraldo¹; Silvio A. Santos-Pereira^{1,2}; Ana Katherine S. Gonçalves³; Silvia Barros-Mazon¹; Renata Taize G. Pereira¹; Cassio Cardoso-Filho¹

¹Departamento de Tocoginecologia e Departamento de Patologia Clínica, da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Campinas, São Paulo, Brasil, ²Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic, Campinas, São Paulo, Brasil, e ³Departamento de Tocoginecologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Natal, Rio Grande do Norte, Brasil

Correspondência:

Paulo C. Giraldo, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médicas, Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, Universidade Estadual de Campinas, Rua Alexander Fleming, 101, Campinas, São Paulo, CEP 13083-881, Brasil. Telefone - Fax: (19) 3788-9306. E-mail: giraldo@unicamp.br

Sumário

Objetivo: Investigar fatores sociodemográficos, obstétricos, periodontais e bioquímicos associados a prematuridade em um grupo de gestantes brasileiras.

Sujeitos e Métodos: Foram avaliadas 118 gestantes em estudo de corte transversal, onde 64 casos entraram em trabalho de parto pré-termo (TPP) e outras 54 em trabalho de parto a termo (TPT). Dentre os casos em TPP, apenas 44 resultaram em parto pré-termo (PPT), tendo os restantes 20 casos evoluído para parto a termo (PAT). Realizou-se anamnese, exame ginecológico e coleta de 5ml de sangue periférico por ocasião da internação das pacientes, para identificação e quantificação de Proteína-C Reativa (PCR) e Proteínas de Choque Térmico (PCT) de 60KDa. A PCR e PCT 60kDa foram analisadas por técnica de nefelometria e de ELISA respectivamente. Exame periodontal foi realizado no primeiro dia de puerpério, sob condições apropriadas. O diagnóstico da PC foi estabelecido analisando-se a profundidade à sondagem, perda de inserção clínica, sangramento gengival, placa bacteriana e cor gengival. A análise estatística estabeleceu as razões de chance para as variáveis e estudo de regressão logística multivariada tipo stepwise identificou fatores associados ao TPP e ao PPT.

Resultados: Identificou-se respectivamente 60,9% e 63,6% casos com PC no grupo de gestantes em TPP e PPT e apenas 27,8% e 35,1% no grupo com TPT e PAT. O TPP esteve fortemente associado com PC (OR=5,1 IC:95% 2,1-12,5), etnia branca (OR=2,6 IC:95% 1,0-6,4) e número de consultas no pré-natal menor que seis (OR=6,5 IC:95% 2,3-18,2). Da mesma forma o PPT também esteve associado com as mesmas variáveis. Não encontrou-se associações significativas para idade, paridade, escolaridade, estado civil, PCR \geq 0,5mg/dL e PCT 60kDa

≥3,125ng/mL, neste contingente de gestantes brasileiras. **Conclusão:** A periodontite crônica pode ser um importante fator a ser considerado nos casos de prematuridade, em determinados grupos de gestantes brasileiras.

Palavras-Chave: Periodontite crônica; proteína-C reativa; proteína de choque térmico de 60kDa; trabalho de parto pré-termo; parto pré-termo; fatores de risco

INTRODUÇÃO

Nos dias atuais, a prematuridade ainda é responsável pôr 70% da mortalidade neonatal e pôr aproximadamente metade dos distúrbios neurológicos a longo prazo nos recém-nascidos vivos [1,2].

Classicamente, os principais fatores de risco envolvidos com trabalho de parto pré-termo (TPP) são: TPP prévio, infecção intra-uterina crônica e etnia negra [2,3,4,5]. Dependendo das populações estudadas, a história de TPP prévio pode incrementar o risco entre 15 e 80% de ter outro parto pré-termo (PPT) em gestações subseqüentes [6]. Apesar disto, grande parte das causas envolvidas com a prematuridade, ainda permanecem obscuras [1,7].

Muitas pesquisas têm sido realizadas no intuito de investigar o papel das infecções na etiologia do TPP e PPT. Recentemente, investigações têm mostrado também, associação com a periodontite crônica (PC) [8,9,10,11].

A PC é uma infecção causada pôr bactérias Gram-negativas que comprometem as estruturas de suporte dos dentes. O mecanismo pelo qual essas bactérias poderiam causar uma resposta imuno-inflamatória suficiente para comprometer a gestação ainda não está elucidado. Acredita-se que os microorganismos possam colonizar os tecidos placentários via corrente sanguínea [12,13] ou estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandina E_2 (PGE_2) em nível capaz de estimular contrações uterinas prematuras [8,14].

A detecção de marcadores de processos inflamatórios, como a proteína-C reativa (PCR) e a proteína de choque térmico (PCT) de 60kDa, pode indicar um desequilíbrio na homeostase orgânica do indivíduo e talvez expliquem o porquê da associação com o TPP e PPT [15,16,17,18,19].

A PCR é um importante marcador sistêmico de inflamação [20,21]. Originariamente, a PCR é produzida pelos hepatócitos e secretada no plasma sangüíneo como resultado da atividade de algumas citocinas pró-inflamatórias tais como: Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral - alfa (TNF- α) [22].

A PCR liga-se a certos polissacarídeos da parede celular bacteriana com capacidade para opsonizar e ativar o sistema do complemento [23], tendo especificidade ampla para padrões moleculares associados aos patógenos e dependem somente da presença das citocinas para desempenhar suas funções.

A PCR pode se elevar substancialmente na presença de infecções. Na dependência da extensão e gravidade do processo inflamatório, os níveis de PCR podem atingir concentrações de até 100 vezes o normal e se manterem elevados durante todo o tempo de infecção [22].

Em estudo recente, foi demonstrado que a placenta humana também produz e libera PCR na circulação materna [20] podendo ser detectada também no líquido amniótico e na urina fetal [24,25].

Hoje, pouco se sabe sobre os níveis de PCR durante o período gestacional e em gestantes com infecção periodontal, entretanto, níveis elevados de PCR no líquido amniótico, na urina fetal e no soro maternal têm sido associados com infecção intra-uterina [24,25] e pré-eclâmpsia [26], respectivamente; elevando o risco para TPP e PPT.

Na presença de PC, os níveis séricos de PCR têm-se mostrado elevados em indivíduos de ambos os sexos, principalmente nas formas mais agressivas de periodontites [27,28,29].

Outro marcador relacionado a processos inflamatórios e/ou desequilíbrio da homeostase tecidual é a proteína de choque térmico (PCT). A associação entre as PCT e resultados adversos na gestação tem sido motivo de vários estudos.

As PCT (chaperonas) estão presentes de forma constitutiva em todas as células [30]. Essas proteínas possuem um papel importante nos processos fisiológicos das células. Ligar-se a outras proteínas e regular sua conformação, transporta proteínas através dos canais das membranas ou organelas, disponibiliza os receptores ou atividade de uma determinada enzima [31], além de conferir proteção contra a desnaturação ou agregação [30]. As PCT agrupam-se em várias famílias dependentes dos seus pesos moleculares entre 8kDa e 110 kDa [32] e pode associar-se a quadros de estresse celular (isquêmico, térmico, infeccioso) [33,34,35,36].

Sob o ponto de vista imunológico, as PCT possuem habilidade para estimular células de defesa da imunidade inata, especialmente células apresentadoras de antígeno [37]. Em macrófagos e monócitos as PCT estimulam a secreção de citocinas pró-inflamatórias tais como: IL-1, IL-6, TNF- α e Interleucina 12 (IL-12) [38].

Aspectos relacionados à expressão das PCT na decídua e na placenta durante o curso normal da gravidez ainda são pouco conhecidos, mesmo assim é sabido que a expressão pode influenciar na capacidade reprodutiva de muitas espécies e é parte essencial na formação e no desenvolvimento do feto [36].

A produção de anticorpos contra PCT 60kDa e 70kDa no soro e nos tecidos placentários de gestantes que tiveram PPT tem sugerido que esses

anticorpos poderiam contribuir para indução da prematuridade [18]. A PCT bacteriana de 60kDa é extremamente imunogênicas e apresenta extensa homologia para a PCT 60kDa humana sugerindo a possibilidade de reação cruzada [30].

Por outro lado, anticorpos contra PCT 60kDa e 70kDa também foram observados na presença de periodontites, mostrando que as PCT estão implicadas na patogênese da doença periodontal [39]. A frequência de soropositividade e de anticorpos para PCT de 60kDa humana e homólogo bacteriano da PCT de 60kDa, a proteína GroEl isolada da espécie bacteriana *Porphyromonas gingivalis*, foi significativamente maior em indivíduos com periodontites [40].

Portanto, levando-se em consideração que muitos fatores poderiam estar na base do desenvolvimento do TPP e PPT e que estes fatores poderiam ter papel potencializador uns com os outros, desenvolveu-se modelo de trabalho para identificar a força da associação de variáveis sociodemográficas, orgânicas (periodontite crônica) e de marcadores biológicos (PCT e PCR) com o TPP e PPT por meio de análise de regressão logística multivariada em um grupo de gestantes brasileiras.

SUJEITOS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional de corte transversal, no qual foram incluídas 118 gestantes, sendo 64 com TPP (idade gestacional – IG <37 semanas) e outras 54 em trabalho de parto a termo (TPT) (IG ≥37 semanas), com idades entre 15 e 40 anos, que procuraram atendimento obstétrico no Hospital do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) entre dezembro de 2003 e maio de 2005. Dessas gestantes, 44 evoluíram para PPT e outras 74 para parto a termo (PAT), uma vez que houve inibição do TPP em 20 casos que acabaram evoluindo para PAT. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.

O TPP foi confirmado de acordo com a idade gestacional (IG) < 37 semanas, presença de contrações uterinas com frequência maior ou igual 2/10 minutos, dilatação cervical maior que 2cm e esvaecimento cervical de 80% [41].

Foram excluídas do estudo as gestantes com história de hipertensão, diabetes, gemelaridade, infecções evidentes, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doenças sexualmente transmissíveis, patologias obstétricas, tabagismo, alcoolismo, uso de quimioterápicos e tratamento periodontal durante a gestação.

Questionário com dados sociodemográficos e obstétricos das gestantes (idade, etnia, estado civil, grau de escolaridade, paridade, consultas no pré-natal [42], número de gestações) foi aplicado na internação. Coletou-se 5mL de sangue periférico que foi processado em câmara de fluxo laminar, congelado a -20°C para posterior mensuração da PCR e da PCT de 60kDa.

A mensuração da PCR no soro foi efetuada por método nefelométrico (nefelômetro BN2) utilizando kits comerciais (N High CRP sensitivity; Dade Behring, Marburg - Germany) e de acordo com normas do fabricante. Todas as amostras foram testadas em duplicata e o dispositivo foi calibrado para alcançar níveis de sensibilidade de 0,02 mg/dL. Os valores de PCR \geq 0,5mg/dL foram considerados para indicar a presença de processos inflamatórios e infecciosos [43].

Os níveis séricos da PCT de 60kDa foram detectados por técnica de ELISA (*StressGen Biotechnologies Corp.* do Canadá) de acordo com normas do fabricante. O limite inferior de sensibilidade foi 3,125ng/mL.

Dados dos recém-nascidos como peso e IG pelo Capurro [44] foram obtidos após o parto.

O exame periodontal sob condições apropriadas foi realizado pelo pesquisador durante o puerpério. Todos os dentes foram avaliados, exceto os dentes terceiros molares, em virtude da ausência dos mesmos em algumas pacientes.

O diagnóstico da PC

O diagnóstico da PC foi estabelecido analisando-se a profundidade de bolsas à sondagem (PBS), a perda de inserção clínica (PIC), sangramento gengival à sondagem (SGS), presença de placa bacteriana (PB) e cor gengival alterada (CGA), com o auxílio de uma sonda periodontal de Goldman-Fox-Williams (TMHu-Friedy – EUA). A presença de PC foi positiva quando pelo menos um dos 6 sítios apresentava PIC com SGS.

Todas as gestantes receberam um *kit* para higiene bucal (escova e fio dentário) e encaminhadas para realizarem o tratamento periodontal se necessário.

A análise estatística de regressão logística multivariada (*stepwise*) foi aplicada para identificar os fatores associados ao TPP, PPT e possíveis interferências. A razão de chances (*Odds Ratio*) foi calculada com intervalo de confiança (95%).

RESULTADOS

A média das idades das gestantes que entraram em TPP e das gestantes com TPT foi 24,4 ($\pm 5,4$) anos e 22,6 ($\pm 5,3$) anos de idade, respectivamente. Já a média das idades das gestantes que tiveram PPT (n=44) e das gestantes com PAT (n=74) foi 24,2 ($\pm 5,4$) anos e 23,2 ($\pm 5,5$) anos de idade, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os grupos de gestantes com TPP e TPT e entre os grupos com PPT e PAT em relação à idade, etnia, estado civil, paridade e número de gestações.

O nível de escolaridade (38 / 59,4% versus 21 / 38,9% p=0,0416), o número de consultas no pré-natal (6,5 \pm 3,6 versus 8,2 \pm 2,7 p=0,0053) e a média dos pesos em gramas dos recém-nascidos (2389,3 \pm 568,2 versus 3181,5 \pm 409,4 p<0,0001) foram significativos entre as gestantes com TPP e TPT enquanto que no grupo das gestantes com PPT e PAT apenas o número de consultas no pré-natal (6,3 \pm 3,5 versus 7,9 \pm 3,1 p=0,0096) e a média dos pesos dos recém-nascidos (2162,2 \pm 477,0 versus 3102,4 \pm 428,8 p<0,0001) foram significativos. As gestantes que tiveram TPP apresentaram menor nível de escolaridade, número menor de consultas no pré-natal e média de peso dos recém-nascidos inferior em relação às que tiveram TPT (Tabela 1).

O exame periodontal mostrou que as médias dos sítios com perda de inserção clínica (PIC), da profundidade das bolsas à sondagem (PBS), placa bacteriana (PB), presença de sangramento gengival a sondagem (SGS) e cor gengival alterada (CGA) foram maiores no grupo de gestantes com TPP e PPT (Tabela 2). A incidência de PC foi maior no grupo das gestantes com TPP

($p=0,0003$) e PPT ($p=0,0027$) e tiveram diferenças significativas em relação aos grupos de gestantes com TPT e PAT, respectivamente (Tabelas 3 e 4).

A análise de regressão logística multivariada aplicada aos grupos de gestantes com TPP e TPT, mediante seleção de variáveis - *stepwise*, observou-se associação entre TPP e a presença de PC (OR=5,1 IC:95% 2,1-12,5), etnia (OR=2,6 IC:95% 1,0-6,4) e número de consultas de pré-natal (OR=6,5 IC:95% 2,3-18,2) (Tabela 3). Da mesma forma, quando aplicadas aos dois grupos de gestantes com PPT e PAT, observou-se associação entre PPT e a presença de PC (OR=4,1 IC:95% 1,7-9,9), etnia (OR=3,2 IC:95% 1,2-8,4) e número de consultas de pré-natal (OR=3,7 IC:95% 1,5-9,2) (Tabela 4).

Para as demais variáveis (idade, paridade, escolaridade, estado civil, PCR $\geq 0,5\text{mg/dL}$ e PCT $60\text{kDa} \geq 3,125\text{ng/mL}$), a análise da regressão logística multivariada aplicada aos grupos de gestantes com TPP e TPA e aos grupos PPT e PAT não apresentou tal associação (Tabelas 3 e 4).

DISCUSSÃO

Diversas estratégias têm sido propostas para reduzir espontaneamente a incidência do PPT e conseqüentemente de recém-nascidos com baixo peso. Identificar fatores de risco durante o pré-natal tem contribuído para minimizar as complicações decorrentes da gestação com resultados adversos.

Apesar das infecções periodontais terem sido associadas com a prematuridade e serem um fator de risco importante para predizer o TPP e PPT esta questão ainda não está totalmente resolvida, uma vez que alguns trabalhos não conseguiram achar tal associação. Destaque-se ainda que alguns autores

evidenciaram as questões étnicas como algo importante a ser considerado para identificação das causas de prematuridade [2,3,4,5]. Neste estudo, a maior parte das gestantes apresentou condição periodontal ruim (Tabela 2), e mostrou-se muito mais evidente nas gestantes que tiveram TPP (OR=3,8 IC:95% 1,7-8,3 p=0,0003) e no grupo PPT (OR ajustado=3,2 IC:95% 1,4-7,1 p=0,0027) que nos grupos de gestantes a termo, mostrando que está associação é muito expressiva também em um grupo de gestantes brasileiras (Tabelas 3 e 4).

Este estudo corrobora com outros realizados em diferentes populações que sustentam a associação entre PC e prematuridade, no qual modelos de regressão ajustados apontaram risco entre 3,5 e 7,9 [9,10,11,14] e os seus resultados enfatizam a importância da orientação e motivação para um adequado controle de placa bacteriana em mulheres que planejam engravidar e em gestantes, entretanto se a infecção periodontal é diagnosticada antes ou em algum momento da gestação, a doença deve ser eliminada.

Mesmo sabendo das limitações deste estudo que não nos permite extrapolar os dados para todas as gestantes brasileiras, encontraram-se dados interessantes que ainda não haviam sido publicados. Não existe clareza de como é a fisiopatogênese do TPP ligado a PC, deixando em aberto o fato de saber se a PC é a causa ou simplesmente um marcador do TPP e PPT.

O achado de um biomarcador ligado ao TPP e a PC poderia esclarecer ou sugerir o mecanismo de fisiopatogênese. A PCR e/ou a PCT de 60kDa poderiam ser um destes marcadores, uma vez que estão intimamente ligados às infecções. Mesmo assim, como sabemos, elas representam um grupo enorme de diferentes proteínas e muitas combinações deveriam ser investigadas.

No presente estudo, nós comparamos os níveis séricos da PCR em gestantes com TPP e TPT e que tiveram PPT e PAT. Os níveis séricos médios da PCR $\geq 0,5\text{mg/dL}$ foram maiores entre as gestantes com complicações durante gestação, porém não foram significativos quando comparadas com as gestantes com TPP e TPT, e significativos quando comparadas com as gestantes com PPT e PAT. Talvez o desenho do estudo e as inúmeras condições de exclusão tenham limitado o tamanho da amostra e dificultado o achado de diferenças mais expressivas.

Em estudo para avaliar se infecções periodontais contribuem para elevar os níveis séricos de PCR e risco para doença cardiovascular, os autores observaram um aumento significativo nos níveis séricos de PCR em indivíduos com doença periodontal ($p=0,0360$) ajustados para fatores de risco associados com níveis elevados de PCR, sendo que uma correlação positiva foi encontrada nos indivíduos com perda acentuada nos níveis de inserção ($3,79 \pm 0,86\text{mm}$) e níveis séricos de PCR elevados [29]. Neste estudo, a perda média no nível de inserção foi muito semelhante nos dois grupos de mulheres, sendo $1,0 \pm 0,9\text{mm}$ para as gestantes com TPP e $0,9 \pm 0,8\text{mm}$ para as gestantes com PPT.

Da mesma forma, as PCT estão intimamente relacionadas às infecções e são expressas precocemente pela placenta. Fukushima et al. (2005) [19], observaram que os níveis séricos da PCT de 70kDa foram significativamente mais elevadas em gestantes com TPP e resistentes a tratamento. Confirmando que a PCT de 70kDa possa vir a ser um marcador de utilidade na avaliação dos efeitos curativos do tratamento da prematuridade. Neste estudo, optou-se por trabalhar com a PCT de 60kDa por terem se mostrado extremamente imunogênicas. A

carga elevada de microrganismos presente na placa bacteriana dentária combinada com a presença da PC poderia contribuir para expressão aumentada da PCT de 60kDa em níveis capazes de serem detectados no soro. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos da PCT de 60kDa nos grupos estudados.

Talvez a procura da PCT humanas e bacterianas de 60kDa e de seus anticorpos monoclonais, possa ainda trazer novos fatos sobre a fisiopatogênese do TPP, mesmo não tendo encontrado expressão significativa no nosso estudo.

O estudo da regressão logística multivariada, aplicadas aos grupos de gestantes com TPP, TPT, PPT e PAT mediante seleção de variáveis - *stepwise*, observou associação entre o grupo de gestantes com TPP, PPT e a presença de PC, etnia branca e número <6 consultas de pré-natal, mas não evidenciou qualquer tendência relacionada aos níveis de PCR e PCT de 60kDa.

Em diversos estudos, a etnia negra tem sido associada com incidências maiores para TPP e PPT. Estas diferenças não são explicadas, contudo mulheres negras têm incidência maior de vaginose bacteriana, corioamnionite diagnosticada clínica e histologicamente, endometrite pós-parto e infecção no trato geniturinário, o que pode explicar as taxas aumentadas de prematuridade [1].

O nosso estudo procurou eliminar todas as possibilidades assumindo critérios rígidos de seleção dos sujeitos.

O pré-natal inadequado (< 6 consultas) tem-se mostrado um fator de risco importante para a prematuridade [42]. Neste estudo um número menor de consultas no pré-natal foi observado no grupo de gestantes com TPP e PPT (Tabelas 3 e 4). Neste estudo, número de consultas de pré-natal (<6 consultas), esteve associado

com o TPP (OR=5,3 IC:95% 2,1-13,6) e PPT (OR ajustado=3,2 IC:95% 1,4-7,3) (Tabelas 3 e 4).

Este estudo enfatiza a importância do exame clínico no intuito de detectar infecções sistêmicas maternas como fator de risco para prematuridade, principalmente aquelas localizadas em sítios extragenitais.

A periodontite crônica esteve associada com o trabalho de parto pré-termo e o parto pré-termo nesta amostra de gestantes brasileiras entretanto não houve associação em relação aos níveis de proteína-C reativa e da proteína de choque térmico de 60 kDa. São necessários novos estudos para avaliar o comportamento da proteína de choque térmico de 60kDa e da proteína-C reativa em gestantes com trabalho de parto e parto pré-termo.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa foi financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo nº 2004/06723-5).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Mechanisms of disease: intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7.
2. McCormick M.C. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
3. Goldenberg R.L., Mayberry S.K., Copper R.L., Dubard M.B., Hauth J.C. Pregnancy outcome following a second-trimester loss. *Obstet Gynecol* 1993;81:444-6.
4. Fiscella K. Race, perinatal outcome, and amniotic infection. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:60-6.
5. Mueller-Heubach E., Rubinstein D.N., Schwarz S.S. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990;75:622-6.
6. Dizon-Townson D.S. Preterm labour and delivery. A genetic predisposition. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;2:(Suppl. 2) 57-62.
7. Gibbs R.S., Romero R., Hillier S.L., Eschenbach D.A., Sweet R.L. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28.
8. Offenbacher S. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3:233-50.
9. Dasanayake A.P. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998;3:206-12.
10. Jeffcoat M.K., Geurs N.C., Reddy M.S. et al. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. *JADA* 2001;132:875-80.
11. Radnai M., Gorzó I., Nagy E. et al. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol* 2004;31:736-41.

12. Hill G.B. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol* 1998;3:222-32.
13. Bearfield C., Davenport E.S., Sivapathasundaram V., Allaker R.P. Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 2002;109:527-33.
14. Offenbacher S., Katz V., Fertik G. et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J. Periodontol* 1996;67:1103-13.
15. Hvilsum G.B., Thorsen P., Jeune B., Bakketeig L.S. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:424-29.
16. Vogel I., Grove J., Thorsen P. et al. Preterm delivery predicted by soluble CD163 and CRP in women with symptoms of preterm delivery. *BJOG* 2005;112:737-42.
17. Vogel I., Thorsen P., Curry A. et al. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:516-25.
18. Ziegert M., Witkin S.S., Sziller I. et al. Heat shock proteins-antibody complexes in placental tissues. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:180-85.
19. Fukushima A., Kawahara H., Isurugi C. et al. Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and pre-eclampsia *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31:72–77.
20. Malek A., Bersinger N.A., Di Santo S. et al. C-Reactive protein production in term human placental tissue. *Placenta*. In press. 2005.

21. Boggess K.A., Lieff S., Murtha A.P. et al. Maternal serum C-reactive protein concentration early in pregnancy and subsequent pregnancy loss. *Am J Perinatol* 2005;22:299-304.
22. Ebersole J.L., Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology* 2000 2000;23:19-49.
23. Janeway. C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M. *Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença*. 5ed. Porto Alegre, BR: Artmed Editora, 2002.
24. Ghezzi F., Franchi M., Raio L. et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:268-73.
25. Raio L., Ghezzi F., Mueller M.D., McDougall J., Malek A. Evidence of fetal C-reactive protein urinary excretion in early gestation. *Obstet Gynecol* 2003;101:1062-3.
26. Kumru S., Godekmerdan A., Kutlu S., Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2006;124:164-7.
27. Ebersole J.L., Machen R.L., Steffen M.J., Willmann D.E. Systemic acute phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997;107:347-52.
28. Slade D.G., Offenbacher S., Beck J.D., Heiss G., Pankow J.S. Acute-phase response to periodontal disease in the U.S. population. *J Dent Res* 2000;79:49-57.
29. Noack B., Genco R.J., Trevisan M. et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periodontol* 2001;72:1221-27.

30. Wallin R.P.A., Lundqvist A., Moré S.H. et al. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol* 2002;23:130-35.
31. Sharp F.R., Massa S.M., Swanson R.A. Heat-shock protein protection TINS 1999;22:97-9.
32. Moseley P. Stress proteins and the immune response. *Immunopharmacology* 2000;48:299-302.
33. van Eden W., van der Zee R., Paul A.G.A. et al. Do heat shock proteins control the balance of T-cell regulation in inflammatory diseases? *Immunol Today*;1998;19:303-7.
34. Petit M.D., Wassenaar A., van Der Velden U., van Eden W., Loos B.G. Depressed responsiveness of peripheral blood mononuclear cells to heat-shock proteins in periodontitis patients. *J. Dent Res* 1999;78:1393-1400.
35. Neuer A., Spandorfer S.D., Giraldo P.C. et al. The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum Reprod Update* 2000; 6:149-59.
36. Giraldo P.C., Ribeiro-Filho A.D., Simões J.A. et al. Circulating heat shock proteins in women with a history of recurrent vulvovaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:128-32.
37. Gaston J.S.H. Heat shock proteins and innate immunity. *Clin Exp Immunol* 2000;127:1-3.
38. Breloer M., Dorner B., More S.H. et al. Heat shock proteins as “danger signals”: eukaryotic Hsp60 enhances and accelerates antigen-specific IFN-gamma production in T cells. *Eur J Immunol* 2001; 31:2051–9.
39. Ando T., Kato T., Ishihara K., Ogiuchi H., Okuda K. Heat shock proteins in the human periodontal disease process. *Microbiol Immunol* 1995; 39:321-7.

40. Tabeta K., Yamazaki K., Hotokezaka H., Yoshie H., Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. Clin Exp Immunol 2000;120:285–93.
41. Herron M.A., Katz M., Creasy R.K. Evaluation of a preterm birth prevention program: preliminary report. Obstet Gynecol 1982;59:452-6.
42. Brasil. Assistência pré-natal: normas e manuais técnicos. 3.ed. Brasil, BR: Ministério da Saúde, 2000.
43. Goffinet F., Maillard F., Mihoubi N. et al. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes. European J Obstet Gynecol 2003;108:146-51.
44. Capurro H., Konichezky S., Fonseca D., Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1978;93:120-2.

Tabela 1. Características sociodemográficas e obstétricas das gestantes segundo a presença ou não de prematuridade (n=118)

	TRABALHO DE PARTO		PARTO	
	TPP (64)	TPT (54)	PPT (44)	PAT (74)
Idade em anos (x±dp)	24,4±5,4	22,6±5,3	24,2±5,4	23,2±5,5
Etnia branca n (%)	42 (65,6)	29 (53,7)	31 (70,5)	40 (54,1)
Casada /divorciada n (%)	56 (87,5)	40 (74,1)	37 (84,1)	59 (79,7)
Baixa escolaridade	38 (59,4)	21 (38,9)	26 (59,1)	33 (44,6)
IG semanas (x±dp)	33,0(±3,2)**	38,9(±2,2)	32,7(±3,7)**	37,5(±3,1)
Consulta pré-natal (x±dp)	6,5(±3,6)***	8,2(±2,7)	6,3(±3,5)****	7,9(±3,1)
Capurro (x±dp)	35,4(±2,5)**	39,3(±1,2)	34,1(±1,6)**	39,0(±1,3)
Número gestações (x±dp)	2,1(±1,4)	1,8(±1,2)	2,0(±1,3)	1,9(±1,3)
Paridade (x±dp)	1,8(±1,3)	1,5(±1,1)	1,8(±1,2)	1,6(±1,2)
Peso recém-nascido (g) (x±dp)	2.389,3(±568,2)#	3.181,5(±409)	2.162,2(±477,0)#	3.102,4(±428,8)

*p=0,041 (Teste Exato de Fisher)

**p<0,0001

***p=0,0053

****p=0,0096 (Teste T de Student)

#p<0,0001 (Teste de Mann-Whitney)

TPP – Trabalho de parto pré-termo / TPT – Trabalho de parto/ PPT – Parto pré-termo / PAT – Parto a termo

Tabela 2. Características periodontais das gestantes segundo a presença ou não de prematuridade (n=118)

	TRABALHO DE PARTO		PARTO	
	TPP (64)	TPT (54)	PPT (44)	PAT (74)
Placa bacteriana (x±dp)	77,2(±26,0)	71,4(±30,0)	80,0±(23,4)	71,3(±30,0)
Profundidade (mm) a sondagem (x±dp)	1,3(±0,3)	1,3(±0,3)	1,3(±0,2)	1,3(±0,3)
Perda de inserção (mm) clínica (x±dp)	1,0(±0,9)*	0,4(±0,7)	0,9(±0,8)	0,6(±0,9)
Sangramento a sondagem (x±dp)	52,7(±30,4)	41,3(±32,1)	56,5(±28,8)**	42,2(±32,1)
Cor gengival alterada (x±dp)	51,6(±32,0)	44,0(±34,9)	55,3(±30,4)	43,8(±34,6)

*p<0.0009 **p=0,0167 (Teste de Mann-Whitney) TPP – Trabalho de parto pré-termo / TPT – Trabalho de parto/ PPT – Parto pré-termo / PAT – Parto a termo

Tabela 3. Avaliação do *odds ratio* bruto e ajustado para variáveis significativas em gestantes com trabalho de parto pré-termo e a termo (n=118)

	TPP (64) n (%)	TPT (54) n (%)	OR e IC (95%) BRUTO	OR e IC (95%) seleção de variáveis
Idade<18 ou >34	9 (14,1)	9 (16,7)	0,9 (0,3-2,5)	
Paridade				
Nulíparas	3 (4,7)	5 (9,3)	0,5 (0,1-2,3)	
Primíparas	33 (51,6)	29 (53,7)	0,9 (0,4-1,9)	
Escolaridade fundamental	37 (57,8)	21 (38,9)	2,2 (1,1-4,7)	
Etnia branca	42 (65,6)	29 (53,7)	0,5 (0,2-1,1)	2,6 (1,0-6,4)
Estado civil solteira / divorciada	8 (12,5)	14 (25,9)	2,2 (0,9-5,8)	
<6 consultas pré-natal	26 (44,1)	7 (13,0)	5,3 (2,1-13,6)	6,5 (2,3-18,2)
Periodontite sim	39 (60,9)	15 (27,8)	3,8 (1,7-8,3)	5,1 (2,1-12,5)
PCT 60kDa ≥3,125ng/mL	10 (15,6)	7 (13,0)	1,2 (0,4-3,5)	
PCR ≥ 0,5mg/dL	40 (62,5)	39 (72,2)	0,6 (0,3-1,4)	
Regressão logística multivariada (stepwise)				

Tabela 4. Avaliação do *odds ratio* bruto e ajustado para variáveis significativas em gestantes com parto pré-termo e a termo (n=118)

	PPT (44) n (%)	PAT (74) n (%)	OR e IC (95%) BRUTO	OR e IC (95%) seleção de variáveis
Idade <18 ou >34 anos	6 (13,6)	12 (16,2)	0,9 (0,3-2,6)	
Paridade				
Nulíparas	2 (4,5)	6 (8,1)	0,6 (0,1-3,4)	
Primíparas	23 (52,3)	39 (52,7)	1,0 (0,5-2,3)	
Escolaridade Fundamental	25 (56,8)	33 (44,6)	1,7 (0,8-3,7)	
Etnia Branca	31 (70,5)	40 (54,1)	2,5 (1,1-5,8)	3,2 (1,2-8,4)
Estado civil solteira / divorciada	7 (15,9)	15 (20,3)	1,2 (0,5-3,3)	
<6 consultas pré-natal	18 (45,0)	15 (20,5)	3,2 (1,4-7,3)	3,7 (1,5-9,2)
Periodontite sim	28 (63,6)	26 (35,1)	3,2 (1,4-7,1)	4,1 (1,7-9,9)
PCT 60kDa ≥ 3,125ng/mL	7 (15,9)	10 (13,5)	1,1 (0,4-3,3)	
PCR ≥ 0,5mg/dL	28 (63,6)	51 (68,9)	0,7 (0,3-1,6)	
Regressão logística multivariada (<i>stepwise</i>)				

4. Discussão

Estudos dos tipos caso-controle e transversais têm sugerido que a PC pode estar associada com complicações durante a gravidez (Offenbacher et al. 1996; Dasanayake 1998; Jeffcoat et al. 2001; Glesse et al., 2004; Radnai et al., 2004; Marin et al., 2005). Este estudo, de corte transversal, também demonstrou que a presença de PC durante a gestação esteve associada com risco significativo para TPP (OR: 4,7 IC:95% 1,9-11,9), PPT (OR: 4,9 IC:95% 1,9-12,8) e RNBP (OR: 4,2 IC:95% 1,3-13,3) em uma amostra de 124 gestantes brasileiras, mesmo quando outros fatores de risco foram ajustados para prematuridade (idade <18 anos e >34 anos, nulípara, grau de escolaridade fundamental, etnia não-branca, solteira e menos que seis consultas no pré-natal).

Neste estudo, o critério usado para identificar a presença de PC foi mensurar a perda de inserção clínica (PIC) em seis sítios por dente. A PC foi considerada positiva quando no mesmo sítio ocorria sangramento gengival, denotando a presença de inflamação gengival.

Outros parâmetros clínicos - profundidade de bolsa à sondagem, presença visível de placa bacteriana e alteração de cor gengival - não foram utilizados diretamente para classificar a PC em positiva ou negativa; entretanto mostraram que a condição periodontal das gestantes era ruim, principalmente aquelas que tiveram TPP com um número maior de casos de PC inicial, moderada e grave em mais de 30% dos sítios examinados.

Das 68 gestantes que tiveram TPP, 42 tinham PC, sendo que 32 delas apresentaram PC inicial, 13 na forma localizada e 19 na forma generalizada, onde a presença da doença ultrapassava 30% de todos os sítios examinados. Em dez gestantes a PC foi moderada em oito casos e grave em dois, sendo 50% na forma localizada e 50% na forma generalizada, com perdas que ultrapassavam pelo menos 3mm de inserção clínica.

Das 56 gestantes que tiveram TPT, 15 tinham PC, sendo que 13 delas apresentaram PC inicial -sete casos na forma localizada e seis na generalizada- e em dois casos a PC foi moderada na forma generalizada.

Este estudo revelou que as gestantes necessitavam de tratamento periodontal. A maior parte das gestantes com TPP e TPT apresentou índices elevados de placa bacteriana ($77,84 \pm 25,88$ *versus* $70,58 \pm 30,12$ $p=0,199$), de sangramento gengival ($54,61 \pm 30,76$ *versus* $41,48 \pm 31,81$) e de coloração gengival alterada ($53,14 \pm 32,24$ *versus* $44,03 \pm 34,52$ $p=0,097$).

Durante o processamento das 124 amostras de sangue com o intuito de obter o soro para quantificar os níveis de PCR e PCT de 60kDa, seis amostras de

soro apresentaram problemas no processamento. Mesmo com a participação das 118 gestantes, o número de casos de PC entre as gestantes com TPP e PPT foi significativo em relação às gestantes com TPT e PAT ($p=0,0003$ e $p=0,0002$, respectivamente).

Se a PC está associada com o TPP, PPT e RNBp, pode-se concluir que a cura do processo infeccioso pode influenciar nas taxas de prematuridade. Estudos intervencionais representam forte evidência desta associação. Alguns estudos têm mostrado redução significativa de PPT e RNBp quando o tratamento periodontal é realizado no pré-natal (Mitchell-Lewis et al. 2001; Lopez et al. 2002a;b; Jeffcoat et al, 2003).

O presente estudo enfatiza a importância de publicações prospectivas e intervencionais brasileiras para verificar se o tratamento periodontal realizado no pré-natal, no início da gestação, é capaz de influenciar nas taxas de prematuridade.

Por outro lado, estudos controversos também têm sido publicados (Davenport et al., 2002; Holbrook et al., 2004; Moore et al., 2004; 2005), revelando que a PC não esteve associada com a prematuridade. Entretanto, possíveis explicações são as diferentes metodologias empregadas para caracterizar a presença de PC, o tamanho da amostra, o desenho do estudo e a variabilidade sociodemográfica das populações estudadas.

Neste estudo, algumas variáveis sociodemográficas e obstétricas estiveram associadas com o TPP, PPT e RNBp. Todas estas variáveis são consideradas fatores de risco clássicos para a prematuridade (Silva Filho, 2000). Quando a

idade e o nível de escolaridade foram analisados nas 124 gestantes, estes foram significantes entre os grupos de gestantes com TPP e TPT (idade / $p=0,035$ e nível de escolaridade / $p=0,029$). A idade (<18 anos e > 34 anos) e o nível de escolaridade são considerados importantes fatores de risco para a prematuridade. Apesar disso, estes fatores não parecem ter influência quando um modelo de regressão logística é aplicado.

A assistência pré-natal com número de consultas inadequado é considerada um fator de risco importante para a prematuridade (Brasil, 2000). Neste estudo, esta variável foi significativa para os grupos de gestantes com TPP e PPT. Essas diferenças significativas podem representar uma participação menos efetiva por parte das gestantes no pré-natal ou um número maior de casos de gestantes que apresentaram evolução desfavorável dos seus partos.

No estudo com 118 gestantes, a variável etnia branca mostrou-se significativa em relação à etnia não-branca. Estas diferenças não são explicadas, mas acredita-se que mulheres da etnia negra possuem incidência maior de casos de infecções no trato geniturinário e endometrite (Goldenberg et al., 2000).

Apesar desta associação ser clara também em gestantes brasileiras, não existe clareza de como é a fisiopatogênese do TPP e PPT na presença de PC. O achado de um biomarcador comum entre TPP, PPT e PC poderia contribuir de alguma forma para esclarecer o mecanismo de fisiopatogênese. A PCR e/ou a PCT de 60kDa poderiam ser estes marcadores, uma vez que estão intimamente ligados às infecções.

No presente estudo comparamos os níveis séricos de PCR em 118 gestantes das 124 selecionadas, pelo fato de seis amostras terem apresentado problemas no processamento. Para a análise do processo infeccioso ficou estabelecido *cut off* em 0,5mg/dL. Apesar de os níveis médios se mostrarem maiores entre as gestantes com complicações durante a gestação, eles não foram significativos para a prematuridade. O desenho do estudo e as inúmeras condições de exclusão talvez tenham limitado o tamanho da amostra e dificultado o achado de diferenças mais expressivas, da mesma forma quando a PCT de 60kDa foi analisada. Comparando a expressividade a partir do indicador de sensibilidade do teste (3,125ng/mL), não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos da PCT de 60kDa nos grupos estudados.

Por questões puramente econômicas, não pudemos testar estes soros para os anticorpos anti-PCT de 60kDa.

Talvez a procura da PCT humanas e bacterianas de 60kDa e de seus anticorpos monoclonais possa ainda trazer novos fatos sobre a fisiopatogênese do TPP, mesmo não tendo encontrado expressão significativa neste estudo.

5. Conclusões

- Existe uma forte associação entre periodontite crônica e prematuridade em um grupo de gestantes brasileiras atendidas em um hospital universitário.
- Houve uma alta prevalência de periodontite crônica nas gestantes investigadas, sendo significativamente maior no grupo que teve trabalho de parto pré-termo.
- Houve uma alta prevalência de periodontite crônica nas gestantes investigadas, sendo significativamente maior no grupo que teve parto pré-termo.
- Os fatores de risco encontrados associados à prematuridade foram periodontite crônica, etnia branca e número menor de consultas no pré-natal.

6. Referências Bibliográficas

Ando T, Kato T, Ishihara K, Ogiuchi H, Okuda K. Heat shock proteins in the human periodontal disease process. *Microbiol Immunol* 1995; 39:321-7.

Armitage GC. Classifying periodontal diseases: a long-standing dilemma. *Periodontology* 2000 2002; 30:9-23.

Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 2002; 109:527-33.

Bernal AL. Mechanisms of labour – biochemical aspects. *BJOG* 2003; 110 (Suppl. 20):39-45.

Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Jared H, Beck J, Offenbacher S. Maternal serum C-reactive protein concentration early in pregnancy and subsequent pregnancy loss. *Am J Perinatol* 2005; 22:299-304.

Brasil. Ministério da Saúde. Assistência pré-natal: normas e manuais técnicos. 3ª.ed., Brasil.

Breloer M, Dorner B, More SH, Roderian T, Fleischer B, von Bonin A. Heat shock proteins as “danger signals”: eukaryotic Hsp60 enhances and accelerates antigen-specific IFN-gamma production in T cells. *Eur J Immunol* 2001; 31:2051-9.

Cassell G, Hauth J, Andrews WW, Cutter GR, Goldenberg R. Chorioamnion colonization: correlation with gestational age in women delivered following spontaneous labor versus indicated delivery. **Am J Obstet Gynecol** 1993; 168:425-64.

Chellam VG, Rushton DI. Chorioamnionitis and funiculitis in the placentas of 200 births weighing less than 2.5 kg. **Br J Obstet Gynaecol** 1985; 92:808-14.

Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Escherichia coli* and *Pophyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamsters. **Infect Immun** 1994a; 62:4652-55.

Collins JG, Windley HW, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of *Pophyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. **Infect Immun** 1994b; 62:4356-61.

Corrêa MD. Parto Pretermo. In:Rezende J. **Obstetrícia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p.800-16.

Damaré SM, Wells S, Offenbacher S. Eicosanoids in periodontal disease: potencial for systemic involvement. **Adv Exp Med Biol** 1997; 433:23-35.

Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. **Ann Periodontol** 1998; 3:206-12.

Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between *Porphyromonas gingivalis* – specific maternal serum IgG and low birth weight. **J Periodontol** 2001; 72:1491-7.

Davenport ES, Williams CECS, Stern JAC, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birth weight: case control study. **J Dent Res** 2002; 81:313-8.

Di Renzo, GC; Anceschi, MM; Gori, F; Cosmi, EV, Guidetti, R. Etiologia. In: Pinotti, JA e Sabatino, JH. **Medicina perinatal**. Campinas: Editora UNICAMP; 1987:32-44.

Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. **Periodontology 2000** 2004; 35:53-74.

Dizon-Townson DS. Preterm labour and delivery. A genetic predisposition. **Paediatr Perinat Epidemiol** 2001; 2(Suppl. 2):57-62.

Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Pearson GR. Periodontitis, a marker of risk pregnancy for preterm birth. **J Clin Periodontol** 2005; 32:45-52.

Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. **Clin Exp Immunol** 1997; 107:347-52.

Ebersole JL, Cappelli D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. **Periodontology 2000** 2000; 23:19-49.

Engelbrecht SP, Lalla E, Lamster IB. Subgingival microbiota and preterm low birthweight. **J Dent Res** 2000; 79(3711):607.

Ezzo PJ e Cutler CW. Microorganisms as risk indicators for periodontal disease. **Periodontology 2000** 2003; 32:24-35.

Friesse K. The role of infection in preterm labour. **BJOG** 2003; 110 (Suppl. 20):52-4.

Fukushima A, Kawahara H, Isurugi C, Syoji T, Oyama R, Sugiyama T, Horiuchi S. Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and pre-eclampsia **J Obstet Gynaecol Res** 2005; 31:72-7.

Gaston JSH. Heat shock proteins and innate immunity. **Clin Exp Immunol** 2000; 127:1-3.

Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GVM, Bolis P. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. **Am J Obstet Gynecol** 2002; 186:268-73.

Gibbs RS, Romero R; Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. **Am J Obstet Gynecol** 1992; 166:1515-28.

Giraldo PC, Ribeiro-Filho AD, Simões JA, Neuer A, Feitosa SBN, Witkin SS. Circulating heat shock proteins in women with a history of recurrent vulvovaginitis. **Infect Dis Obstet Gynecol** 1999; 7:128-32.

Giraldo PC. **A resposta imune vaginal em mulheres com vulvovaginite recorrente durante a fase assintomática da doença**. Campinas, 2000. [Tese – Livre Docência – Universidade Estadual de Campinas].

Glesse S, Saba-Chujfi E, Carvalho A, Pacheco JJ, Salazar F. Estudo epidemiológico da influência da doença periodontal no trabalho de parto pré-termo na cidade brasileira de Santa Cruz do Sul – RS. **Rev Port Estomatol Cir Maxilofac** 2004; 45:205-14.

Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Mechanisms of disease: intrauterine infection and preterm delivery. **N Engl J Med** 2000; 342:1500-7.

Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. **JADA** 2000; 131:1580-92.

Haram K, Mortensen JHS, Wollen A-L. Preterm delivery. An overview. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2003; 82:687-704.

Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous labor and birth. **Prenat Neonat Med** 1998; 3:86-90.

Hill GB. Preterm birth: associations with genital and possibly oral microflora. **Ann Periodontol** 1998; 3:222-32.

Hillier SL, Martius J, Krohn M, Kiviat N, Holmes KK, Eschenbach DA. A case control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. **N Engl J Med** 1988; 319:972-8.

Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. **N Engl J Med** 1995; 333:1737-42.

Holbrook WP, Óskarsdóttir Á, Fridjónsson T, Einarsson H, Hauksson A, Geirsson RT. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. **Acta Odontol Scand** 2004; 62:177-9.

Hvilsom GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? **Acta Obstet Gynecol Scand** 2002; 81:424-9.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. **Imunobiologia. O sistema imune na saúde e na doença**. 5ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2002. 768p.

Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. **JADA** 2001; 132:875-80.

Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. **J Periodontol** 2003; 74:1214-8.

Kirby AC, Meghji S, Nair SP, White P, Reddi K, Nishihara T, et al. The potent bone-resorbing mediator of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* is homologous to the molecular chaperone GroEL. **J Clin Invest** 1995; 96:1185-94.

Kleinman JC, Kessel SS. Racial differences in low birth weight. Trends and risk factors. **N Engl J Med** 1987; 317:749-53.

Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. **Eur J Obst Gynecol Reprod Biol** 2006; 124:164-7.

Lamont R, Husslein P. Introduction. **BJOG** 2003; 110(Suppl. 20):1.

Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. **J Dent Res** 2002a; 81:58-63.

Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J Periodontol** 2002b; 73:911-24.

Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. **BJOG** 2003; 110(Suppl. 20):3-7.

Lunardelli AN, Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. **J Clin Periodontol** 2005; 32:938-46.

Malek A, Bersinger NA, Di Santo S, Mueller MD, Sager R, Schneider H, et al. C-Reactive protein production in term human placental tissue. **Placenta**. In press. 2005.

Marin C, Segura-Egea JJ, Martínez-Sahuquillo A, Bullón P. Correlation between infant birth weight and mother's periodontal status. **J Clin Periodontol** 2005; 32:299-304.

Martins MG, Barros RAPA, Taborda W, Bertini AM. Infecções e prematuridade. **Femina** 2000; 28:377-9.

McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. **N Engl J Med** 1985; 312:82-90.

Mitchell-Lewis DA, Papapanou PN, Engebretson, S. Periodontal intervention decrease the risk of preterm low birth weight. **J Dent Res** 2000; 79(3712):607.

Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and preterm birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. **Eur J Oral Sci** 2001; 109:34-9.

Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. **J Clin Periodontol** 2005; 32:886-90.

Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, et al. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. **Br Dent J** 2004; 197:251-8.

Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. **J Clin Periodontol** 2005; 32:1-5.

Moseley P. Stress proteins and the immune response. **Immunopharmacology** 2000; 48:299-302.

Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. **Obstet Gynecol** 1990; 75:622-6.

Neuer A, Spandorfer SD, Giraldo PC, Dieterle S, Rosenwaks Z, Witkin SS. The role of heat shock proteins in reproduction. **Hum Reprod Update** 2000; 6:149-59.

Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De Nardin E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. **J Periodontol** 2001; 72:1221-7.

Nunn ME. Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors. **Periodontology 2000** 2003; 32:11-23.

Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. **J Periodontol** 1996; 67:1103-13.

Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, et al. Potencial pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. **Ann Periodontol** 1998a; 3:233-50.

Offenbacher S, Beck JD, Lieff S, Slade G. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. **J Dent Educ** 1998b; 62:852-8.

Offenbacher S. Maternal periodontal infections, prematurity, and growth restriction. **Clin Obstet Gynecol** 2004; 47:808-21.

Page RC, Offenbacher S, Schröder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. **Periodontology** 2000; 1997; 14:216-48.

Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. **Ann Periodontol** 1998; 3:108-120.

Petit MD, Wassenaar A, van Der Velden AN, van Eden W, Loos BG. Depressed responsiveness of peripheral blood mononuclear cells to heat-shock proteins in periodontitis patients. **J Dent Res** 1999; 78:1393-400.

Radnai M, Gorzó I, Nagy E, Urbán E, Novák T, Pál A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. **J Clin Periodontol** 2004; 31:736-41.

Raio L, Ghezzi F, Mueller MD, McDougall J, Malek A. Evidence of fetal C-reactive protein urinary excretion in early gestation. **Obstet Gynecol** 2003; 101:1062-3.

Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. **Clin Obstet Gynecol** 1988a; 31:553-84.

Romero R, Quintero R, Oyarzun E, Wu YK, Sabo V, Mazor M, Hobbins JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. **Am J Obstet Gynecol** 1988b; 159:661-6.

Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. **Am J Obstet Gynecol** 1989; 161:817-24.

Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. **Semin Neonatol** 2002; 7:259-74.

Saba-Chujfi E, Santos-Pereira SA, Saba ME. Opções cirúrgicas na terapia da bolsa periodontal. In: Cardoso RJA, Gonçalves EAN. **Odontologia, arte, ciência e técnica - 20^o CIOSP: periodontia / cirurgia para implantes, cirurgia e anestesiologia**. São Paulo:Artes Médicas; 2002. p.122-36.

Scannapieco, FA. Periodontal inflammation from gingivitis to systemic disease. **Compend Contin Educ Dent** 2004; 25 (Suppl1):16-25

Sharp FR, Massa S, Swanson RA. Heat-shock protein protection. **TINS** 1999; 22:97-9.

Silva Filho AR. Prevenção e tratamento do parto pré-termo. **Femina** 2000; 28: 209-15.

Simões JA, Giraldo PC, Cecatti JG, Camargo RPS, Faúndes A. Complicações perinatais em gestantes com e sem vaginose bacteriana. **RBGO** 1998; 20:437-41.

Slade DG, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankon JS. Acute-phase response to periodontal disease in the U.S. population. **J Dent Res** 2000; 79:49-57.

Sobel JD. Bacterial vaginosis. **Ann Rev Med** 2000; 51:349-53.

Socransky SS, Haffajee AD. The nature of periodontal diseases. **Ann Periodontol** 1997; 2:3-10.

Tabeta K, Yamazaki K, Hotokezaka H, Yoshie H, Hara K. Elevated humoral immune response to heat shock protein 60 (hsp60) family in periodontitis patients. **Clin Exp Immunol** 2000; 120:285-93.

Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. **J Clin Periodontol** 2000; 27:787-92.

Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? **Obstet Gynecol** 1991; 77:343-7.

Van Eden W, van der Zee R, Paul AGA, Prakken BJ, Wendling U, Anderton SM, et al. Do heat shock proteins control the balance of T-cell regulation in inflammatory diseases? **Immunol Today** 1998; 19:303-7.

Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2005a; 84:516-25.

Vogel I, Grove J, Thorsen P, Moestrup SK, Uldbjerg N, MØller HJ. Preterm delivery predicted by soluble CD163 and CRP in women with symptoms of preterm delivery. **BJOG** 2005b; 112:737-42.

Zachariasen RD, Dennison DK. Periodontal disease and preterm low birth weight deliveries. **J Gt Houst Dent Soc** 1998; 70:16-9.

Ziegert M, Witkin SS, Sziller I, Alexander H, Brylla E, Härtig W. Heat shock proteins-antibody complexes in placental tissues. **Infect Dis Obstet Gynecol** 1999; 7:180-5.

Wallin RPA, Lundqvist A, Moré SH, von Bonin A, Kiessling R, Ljunggren H-G. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. ***Trends Immunol*** 2002; 23:130-5.

Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. ***Obstet Gynecol*** 1992; 79:351-7.

Williams CE, Davenport, ES, Sterne, JA, Sivapathasundaram V, Fearn JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. ***Periodontology 2000*** 2000; 23:142-50.

Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. ***BJOG*** 2003;110 (Suppl. 20):118-23.

WHO. World Health Organization. **Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death.** 9th Rev. 1977. Geneva, World Health Organization. p.773.

Yalcin F, Basegmez C, Isik G, Berber L, Eskinazi E, Soydinc M, et al. The effects of periodontal therapy on intracrevicular prostaglandin E₂ concentrations and clinical parameters in pregnancy. ***J Periodontol*** 2002; 73:173-177.

7. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Questionário

1. HC: _____
2. Nome (iniciais): _____
3. Idade da paciente _____ anos
4. Etnia: 0. branca 1. não-branca
5. Escolaridade: 0. sem instrução 1. fundamental 2. médio 3. médio
6. Estado Marital: 0. solteira 1. casada 2. divorciada

HISTÓRIA OBSTÉTRICA

7. Data da última menstruação: ____/____/____
8. Idade Gestacional: _____
9. Número de consultas no pré-natal: _____
10. Idade gestacional pelo Índice CAPURRO: _____
11. Número de gestações: _____
12. Paridade: _____
13. Ruptura prematura das membranas ovulares: 0. não 1. sim
14. Trabalho de Parto: 0. termo 1. pré-termo
15. Trabalho de Parto Inibido: 0. não 1. sim
16. Parto: 0. termo 1. pré-termo
17. Peso do recém-nascido: _____ gramas

MARCADORES DE INFECÇÃO

18. Proteína de Choque Térmico de 60kDa: _____ ng/L
19. Proteína-C reativa: _____ mg/dL

EXAME PERIODONTAL

20. Perda de inserção média: _____ mm
21. Profundidade à sondagem média: _____ mm
22. Número de sítios com sangramento: _____ %
23. Número de sítios com placa bacteriana: _____ %
24. Número de sítios com gengiva alterada: _____ %
25. Periodontite Crônica: 0. não 1. sim
26. Gravidade da Periodontite Crônica:
 0. inicial (< 3mm) 1. moderada (entre 3 e 5mm) 2. grave (≥ 5mm)
27. Extensão da Periodontite Crônica:
 0. localizada 1. generalizada

PERIOGRAMA

DENTE	PERDA INSERÇÃO							PROFUNDIDADE BOLSA							SANGRAMENTO							H. BUCAL					COR	
	MV	V	DV	ML	L	DL		MV	V	DV	ML	L	DL		MV	V	DV	ML	L	DL		V	L	M	D		V	L
17																												
16																												
15																												
14																												
13																												
12																												
11																												
21																												
22																												
23																												
24																												
25																												
26																												
27																												
37																												
36																												
35																												
34																												
33																												
32																												
31																												
41																												
42																												
43																												
44																												
45																												
46																												
47																												

8.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Quantificação dos Níveis de Proteínas de Choque Térmico Séricas em Mulheres com Partos Pré-Termo e Infecções Periodontais”

Eu, _____, idade _____, RG _____, residente à _____ e com número de registro no Hospital das Clínicas da Unicamp _____, declaro concordar por minha livre e espontânea vontade a participar desta pesquisa que tem como objetivo: investigar a associação entre substância presente no sangue frente a infecções, infecções nas gengivas e parto antes do tempo, e deste modo ajudar a esclarecer se infecções nas gengivas podem causar nascimento de bebês antes do tempo.

Caso eu aceite participar desta pesquisa, na hora da internação, serão coletados uma única vez e por meio de agulha e seringa descartável, 5ml de sangue (2 colheres das de sopa) junto com as demais coletas de rotina. Além disso, serei entrevistada um dia após o parto, com perguntas sobre saúde geral e cuidados com a saúde da minha boca. Também será feito um exame em toda a minha boca, principalmente, nos meus dentes e nas minhas gengivas e receberei orientações sobre a importância da saúde bucal para a minha saúde geral e do meu bebê. Fui informada que o único inconveniente que terei, será um ligeiro desconforto na retirada do sangue, o tempo gasto com as perguntas e com o exame da minha boca.

O pesquisador responsável é o cirurgião-dentista Silvio Antonio dos Santos Pereira - RG 15.760.649-1, sob orientação do Prof. Dr. Paulo César Giraldo e do Prof. Dr. Renato Passini Jr., com os quais poderei tirar todas as minhas dúvidas sobre o estudo e minha participação nele, através dos telefones (11) 4990-0315, (19) 3788-9306 e (19) 3788-9304 ou com o Comitê de Ética e Pesquisa pelo telefone (19) 3788-8936.

O resultado desta pesquisa não trará nenhum benefício imediato para mim, mas outras grávidas serão beneficiadas, entretanto fui informada que terei garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou dúvida acerca de assuntos relacionados com a pesquisa.

Fui informada de que posso interromper minha participação a qualquer momento da pesquisa e que posso me recusar a participar, e que isso não trará nenhum prejuízo nos meus atendimentos na Unicamp agora ou no futuro.

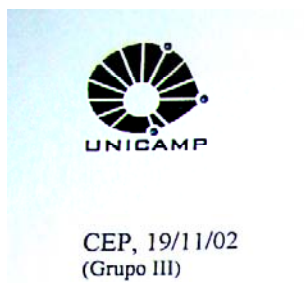
Todos os meus dados, respostas das perguntas e resultados dos exames serão mantidos em sigilo e identificado somente por um número e ninguém além do pesquisador e orientadores conhecerá a minha identidade.

Campinas, ____ de _____ de 2002.

Assinatura do Sujeito ou Responsável

Assinatura do Pesquisador

8.3. Anexo 3 – Declaração



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
☎ (0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
✉ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 19/11/02
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 444/2002

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “QUANTIFICAÇÃO DOS NÍVEIS DE PROTEÍNAS DE CHOQUE TÉRMICO SÉRICAS EM MULHERES COM PARTO PRÉ-TERMO E INFECÇÕES PERIODONTAIS”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sílvio Antônio dos Santos Pereira

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 14/10/2002

II - OBJETIVOS

Determinar a associação entre partos pré-termo, infecções periodontais e os níveis séricos médios das PCT de 60 kDa nas parturientes atendidas no Serviço de Obstetria do CAISM, comparando a prevalência de infecções periodontais em parturientes com partos a termo e pré-termo, os níveis séricos médios das PCT de 60 kDa entre parturientes com partos a termo e pré-termo e avaliando a correlação entre os níveis séricos médios das PCT de 60 kDa com o IEESPI (Índice Epidemiológico de Extensão e Severidade de Perda de Inserção).

III - SUMÁRIO

Trata-se de uma pesquisa observacional, baseado na comparação de dois cortes transversais, e segundo o pesquisador por ser uma pesquisa inédita, não encontrou na literatura científica mundial, dados quantitativos dos níveis séricos médios em microgramas por mililitros das PCT de 60 kDa em parturientes primíparas com partos pré-termo, portadores ou não de infecções periodontais. O grupo será formado por parturientes que tiveram parto pré-termo de causas desconhecidas (grupo de caso), entre 22 e 36 semanas e 6 dias de gravidez e parturientes que tiveram partos a termo (grupo de controle), com 37 semanas ou mais, atendidas no Serviço de Obstetria do CAISM, deverão ter entre 18 e 35 anos de idade e ter feito mais que 4 consultas de pré-natais.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

A pesquisa pretende determinar a associação entre partos pré-termo de causas desconhecidas, infecções periodontais e os níveis séricos das proteínas de choque térmico de 60 kilodaltons em mulheres que tiveram parto pré-termo no CAISM e de outras mulheres que tiveram partos a termo.

Será aplicado um questionário, seguido de exame bucal e periodontal para identificação de possíveis doenças bucais, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está conforme as normas. Será financiado pela FAPESP.

Projeto encaminhado para aprovação

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.


Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de novembro de 2002.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP